Münch. med. Wschr.

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1 · *Verlag:* J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13 · Fernsprecher 89 60 96

Herausgegeben von

W. Bickenbach, München / G. Bodechtel, München / A. Brunner, Zürich / W. Büngeler, München / M. Bürger, Leipzig / A. Butenandt, München G. Döderlein, Jena / G. Domagk, Wuppertal-Elberfeld / H. Eyer, München / H. Eymer, München / A. W. Forst, München / E. K. Frey, München J. Hämel, Heidelberg / L. Heilmeyer, Freiburg/Br. / A. Herrmann, München / F. Hoff, Frankfurt a. M. / G. Hohmann, München / W. Hueck, München / K. Kißkalt, München / F. Koelsch, Erlangen / K. Kolle, München / E. Kretschmer, Tübingen / G. Landes, Landshut / W. Laves, München K. Lydtin, München / A. Marchionini, München / P. Martini, Bonn / K. Matthes, Heidelberg / H. Meyer, Marburg / L. R. Müller, Erlangen / H. Neuffer, Stuttgart / W. Rohrschneider, München / G. Schaltenbrand, Würzburg / H. Schwiegk, München / H. W. Siemens, Leiden / W. Stepp, München / R. Wagner, München / A. Wiskott, München / R. Zenker, München.

Schriftleitung: H. Spatz und W. Trummert, München 38, Eddastraße 1, Ruf 57 02 24
Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28, Ruf 53 00 79
Alleinige Anzeigen-Annahme: Karl Demeter, Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13 — Ruf 89 60 96

Bezugsgebühren: Halbjährlich DM 15.20 zuzüglich DM 2.20 Postgeld.
Vorzugspreis für Studenten und Ärzte in nicht vollbezahlter Stellung DM 10.80 zuzüglich DM 2.20 Postgeld

Nr. 31 — MÜNCHEN, DEN 29. JULI 1960 — 102. JAHRGANG

INHALTSVERZEICHNIS

Medizin in aller Welt

1/1960

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 29. JULI 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 31**

MEDIZIN IN ALLER WELT

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik, Prag (Direktor: Prof. Dr. med. *A. Jirásek*)

Über die Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der Chirurgie, ihre Erfolge und Irrtümer

von A. JIRÁSEK

Zusammenfassung: Der Verfasser betont, daß sich im Laufe der Zeit die Lebensbedingungen ändern, somit auch die Menschen, die Krankheitsbilder, die Chirurgie und die Chirurgen. Von diesem Gesichtspunkt aus wirft er einige Streiflichter auf die Vergangenheit und Gegenwart der Chirurgie und erwägt schließlich die Möglichkeit, die wahrscheinliche Zukunft der Chirurgie vorauszusagen.

Die heutige Chirurgie hat sich praktisch noch nicht alles zunutze gemacht, was ihr die Ergebnisse physiologischer und pathophysiologischer Forschungen bieten. So blieben z. B. einige Ergebnisse, die *Claude Bernard* und *Reilly* erzielt hatten, für die Chirurgie ungenützt. Die Menschheit hat in ihrer Entwicklung manches vergessen, wie u. a. die Arterienunterbindung zeigen. Ein anderes Mal geriet eine originelle Tat für lange Zeit in Vergessenheit. Denn es dauerte 50 Jahre, ehe das Operieren parasagittaler Meningeome oder intrazerebraler Blutungen allgemein anerkannt wurde. Das Einführen des Herzkatheters in die rechte Herzkammer wartete 11 Jahre auf seine praktische Auswertung. Einen sehr bunten Weg hat seit *Halsteds* Vorschlag einer Radikaloperation die Behandlung des Brustdrüsenkrebses durchgemacht. Schädeltrepanationen zeigen eine lange Stagnation, die 5000 Jahre währte und von einem raschen Aufstieg gefolgt war. Eine vollständige Revolution hat die Behandlung der Erfrierungen und mangelhafter Durchblutung der unteren Extremitäten durchgemacht. Die empirisch oft erwiesene Wirkung der Umschläge hat bisher keine befriedigende Erklärung gefunden.

Die Chirurgie trägt noch immer nicht genügend Sorge dafür, daß der Operierte nicht nur von seiner Krankheit, sondern auch von den Folgen des Eingriffes geheilt werden muß. Die heutige Medizin und der Unterricht auf den medizinischen Hochschulen stehen zu sehr unter dem Bann technischer Errungenschaften, wodurch die ärztliche und menschliche Seite verdrängt wird. Der Chirurg muß mehr physiologisch als anatomisch denken, mehr Arzt als Techniker sein und stets die entfernten Resultate vor Augen haben. Er darf nicht vergessen, daß vor der anatomischen die funktionelle Krankheit da war, gegen die er sein ganzes therapeutisches Vorgehen richten muß.

Der Blick in die Zukunft der Medizin darf keine romantische Vorstellung sein, sondern eine logische Schlußfolgerung aus den Verhältnissen von heute, die für den Verfasser verpflichtend ist. Wie schwierig diese Voraussage ist, zeigte in dem letzten Jahrzehnt die Behandlung kindlicher Dyskinesien, wo *Cooper* mit seiner Chemopallidektomie einen vollständigen Sieg über die skeptischen Ansichten früherer Autoren davontrug.

Summary: The author points out that, in the course of time, living conditions change and, along with them, people, disease aspects, surgery, and surgeons. Starting from this point of view, he sheds some light on the past and present of surgery and finally considers the possibility of predicting the probable future of surgery.

Today's surgery has not yet taken full practical advantage of the results of physiological and pathophysiological research. Thus, for example, some results achieved by Claude Bernard and Reilly remained unused by surgery. Mankind has forgotten quite a few things in its development, among other things ligature of arteries. On another occasion, an original achievement was lost for a long time, for it took 50 years before surgery of parasagittal meningeomas or of intra-cerebral bleedings was appreciated. The method of introduction of the heart catheter into the right heart chamber had to wait for its practical application for eleven years. The treatment of mammary cancer has come a long way since Halsted's suggestion of radical surgery. Skull trepanations show a long stagnation lasting for 5000 years which was followed by quick progress. The treatment of frost-bites and of insufficient circulation of the lower extremities underwent a complete revolution. There is still no satisfactory explanation of the effect of cataplasms whom experience has often shown to be good.

Surgery does still not pay enough attention to the fact that the patient must be cured not only from his illness but also from the consequences of the intervention. Today's medicine and instruction at medical schools are impressed too much by technical achievements, whereby the medical and human aspect is suppressed. The surgeon should think physiologically rather than anatomically, he should be a doctor rather than technician, and he should always have the more distant results in mind. He must not forget that the functional illness existed before the anatomical illness; it is against the former that he should direct his entire therapy.

Looking into the future of medicine must not be a romantic conception. It must be a logical conclusion drawn from today's conditions which is an obligation for the author. How dificult such a prediction is was shown in the past decade by the treatment of infantile dyskinesias in which area Cooper and his chemopalidectomy won a complete victory over the skeptical views of former authors.

Résumé: L'auteur souligne qu'avec le temps les conditions de vie changent, de ce fait aussi les êtres humains, les tableaux pathologiques, la chirurgie et les chirurgiens. Partant de ce point de vue, il projette quelque clarté sur le passé et le présent de la chirurgie et examine, pour terminer, la possibilité de prédire l'avenir probable de la chirurgie.

La chirurgie actuelle, pratiquement, n'a pas encore fait sont profit de tout ce que lui offrent les résultats des recherches physiologiques et pathophysiologiques. C'est ainsi que certains résultats obtenus par *Claude Bernard* et *Reilly* sont demeurés inutilisés en chirurgie. L'humanité, dans son évolution, a oublié plus d'une chose, comme l'a montré, entre autres, la ligature artérielle. Une autre fois, ce fut un fait original tombé longtemps dans l'oubli. Car il fallut 50 ans pour que l'on reconnût de façon générale l'opération des méningiomes paramédians ou des hémorragies intracérébrales. L'introduction de la sonde cardiaque dans le ventricule droit attendit 11 ans son utilisation pratique. Depuis la proposition, par *Halsted*, d'une opération radicale, le traitement du cancer du sein dut parcourir le chemin le plus invraisemblable. Les trépanations crâniennes connurent une stagnation qui dura 5000 ans et fut suivie d'une ascension rapide. Le traitement des gelures et de l'irrigation sanguine insuffisante des membres inférieurs a subi une révolution complète. L'effet, souvent démontré empiriquement, des enveloppements, n'a trouvé, jusqu'ici, aucune explication satisfaisante.

La chirurgie persiste à ne pas se préoccuper suffisamment de la nécessité de guérir l'opéré non seulement de sa maladie, mais aussi des suites de l'intervention. La médecine actuelle et l'enseignement donné dans les Facultés de Médecine des Universités demeurent par trop subordonnés aux progrès de la technique, d'où l'importance de second plan accordée à l'aspect médical et humain. Il faut que le chirurgien pense davantage physiologie qu'anatomie, il doit être médecin plus que technicien et ne jamais perdre de vue les résultats éloignés. Il ne doit pas oublier que l'affection fonctionnelle a précédé l'affection anatomique et que c'est contre la première qu'il doit braquer toute son action thérapeutique.

Un regard jeté sur l'avenir de la médecine ne doit pas être une vision romantique, mais une déduction logique tirée des conditions actuelles et qui, aux yeux de l'auteur, revêt le caractère d'une obligation. La difficulté considérable que comporte une telle prédiction s'est réflétée, au cours des dix dernières années, dans le traitement des dyscinésies infantiles où *Cooper* remporta une victoire totale sur le scepticisme des auteurs de travaux anterieurs.

Das Thema dieses Vortrages wurde mir vorgeschlagen, und ich nahm es an, ohne zu zögern. Es versprach große Möglichkeiten. Aber beim Entwerfen der Arbeit tauchte eine Reihe von Fragen auf: Was soll man aus den verschiedenen Zeitabschnitten wählen, um die Erfolge und Irrtümer zu veranschaulichen? Man könnte einen bestimmten Zeitabschnitt der Chirurgie schildern oder das Wirken eines ihrer hervorragendsten Vertreter. Es wäre auch möglich, die Schicksale einer bestimmten Krankheit zu verfolgen, wie sie erkannt und behandelt wurde, oder den Weg eines großen Gedankens, die Art und Weise, in der er die damalige und die spätere Handlungsweise beeinflußt hat, und wie er dann wieder verlassen oder mißdeutet wurde. Das alles könnte die Erfolge und Irrtümer der Chirurgie zeigen. Die größte Anziehungskraft besitzt die Schilderung der Entstehung und der Schicksale großer Gedanken, der Kämpfe und Niederlagen, welche sie im Namen verschiedener Losungsworte erlitten. Die Unzulänglichkeit der menschlichen Vernunft, sei sie nun angeboren oder durch die Zeit und ihre Götzen erzeugt, oder durch menschliche Leidenschaften und Niedertracht verursacht, steht hier an erster Stelle. Dabei hört man oft das Wort „Tradition". In ihrem Namen werden die besten Zukunftsaussichten bekämpft, aber das Losungswort wird sofort verlassen, wenn es das Interesse der Herolde gebietet. Es wird daher nötig sein, die Chirurgie und ihren Einfluß auf die Schicksale des Kranken in den Lebensstrom eines bestimmten Teiles der Menschheit einzureihen, immer der damaligen Auffassung des Menschen Rechnung tragend. Man sollte die Ausübung der Chirurgie durch selbständige, kritische und hellsichtige Geister betrachten und sie der handwerksmäßigen Ausübung durch ihre professionellen Vertreter gegenüberstellen. Diese zwei Arten, die Chirurgie auszuüben, können ihre gegenwärtigen Erfolge und Irrtümer erklären. Die Wandlungen in der Beurteilung und Behandlung einer Krankheit zu verfolgen ist nicht nur interessant, sondern auch lehrreich und trägt viel dazu bei, die derzeitigen Einflüsse in der Chirurgie zu verstehen.

Diese Erwägungen zeigen, daß meine Aufgabe nicht so leicht ist, wie es der Titel — anfangs chronik- oder filmartig aufgefaßt — versprach. Dem Titel wäre auch nicht Genüge getan, wollte man die neuen Erfolge der Chirurgie loben und hervorheben. Als Beispiel eines solchen physikalisch-physiologischen Sieges der Chirurgie können die heutigen Operationen am offenen Herzen gelten, ein Schritt, von dem sich noch vor 8 Jahren niemand träumen ließ. Aber es handelt sich vielmehr um Gebiete, wo derartige Erfolge noch nicht erzielt wurden, wo man die früheren therapeutischen Versuche mit den heutigen vergleichen, die Gedankengänge und Ansichten verschiedener Zeitabschnitte verfolgen und so den Weg beurteilen kann, welchen die Chirurgie eingeschlagen hat, um neue Ziele zu erreichen.

Es ändern sich die Umstände und Lebensbedingungen, die Menschen und das Krankheitsbild. Es ändern sich daher auch die Chirurgen. Das Dogma von heute wird zur Unwahrheit von morgen. Und der Romantiker von heute wird sich in Zukunft als Prophet erweisen. Außerdem ändern sich mit den Zeiten auch die Ansichten über dieselben Taten *(Merimée)*. Und immer gilt der Ausspruch von *Percival Pott:* „Unsere Nachfolger werden ebenso über unsere Unwissenheit staunen wie wir über diejenige unserer Vorgänger." Aus allem dem geht hervor, daß es schwierig ist, manche chirurgische und therapeutische Handlungen der Vergangenheit zu beurteilen und daß es immer im Rahmen der damaligen Zeit, nicht aber vom heutigen Standpunkt aus geschehen muß. Es gibt in der ärztlichen Wissenschaft lange Zeiten des Suchens und Irrens, aber schließlich leuchtet das Licht eines Gedankens auf, einer Entdeckung, welche die Menschheit auf den richtigen Weg zum gewollten Ziel führt. Einst war man sehr erstaunt, als *William Osler* schrieb, daß „... zur Zeit nur 4 oder 5 Krankheiten wirklich behandelt werden". Und wenn man näher auf diesen Ausspruch eingeht, sieht man, daß wir nur bei einigen Krankheiten ein klares Bild von ihrer Entstehung haben und daß daher unsere Behandlung nicht immer in der richtigen Form erfolgt, sondern vielmehr von der Empirie, der Tradition, evtl. von der Intuition des Arztes bestimmt wird.

Die Chirurgie muß sich alles zunutze machen, was ihr die Physiologie und die pathologische Physiologie bieten. Die größere Stütze hat sie an der zweiten, da sie hier mehr Tatsachen findet, die den Menschen betreffen, wogegen die normale Physiologie bis vor kurzem zu sehr auf die Tierversuche eingestellt war. Wie notwendig für den Chirurgen die Beobachtung der physiologischen Resultate ist, sagt treffend *Leriche:* „Die Ergebnisse einer Operation dürfen nicht nur vom therapeutischen Standpunkt betrachtet werden. Man muß auch das physiologische Resultat kennen." Und doch geht die Chirurgie an physiologischen Erscheinungen vorbei, ohne sie auszunützen. So hat z. B. schon *Claude Bernard* bemerkt, daß die Entfernung des ersten sympathischen Brustganglions beim Hund eine eitrige Brustfellentzündung nach sich zieht (1869).

Reilly hat in den dreißiger Jahren gefunden, daß die Operation am oberen Halsganglion oft eine Lungenentzündung zur Folge hat. Nach Abtragung des halbmondförmigen Bauchganglions haben *Hallion* und *Laignel-Lavastine* eine eitrige Bauchfellentzündung konstatiert. Wenn der Skeptiker auch das erste und das dritte Ergebnis der Operationstechnik zur Last legt, ist das zweite klar, und es ist sogar den Chirurgen als benigne postoperative Lungenentzündung nach Strumektomie bekannt. Aber das Wissen darum, daß der Grund hiefür im Halssympathikus liegt, ist wenig durchgedrungen. Es wurde weiter festgestellt, daß der Sympathikus die Infektion bei mäßiger Reizung günstig, bei übermäßiger ungünstig beeinflußt. Und wie hat der Chirurg diese Tatsache ausgenützt? Es scheint, daß all dies und noch viel anderes noch nicht in das Leben des tätigen Chirurgen getreten ist. Aber man ersieht daraus, daß diese Operationsfolgen sich weit über das eigentliche Operationsfeld auswirken können. Und so wird verständlich, daß solch entfernte und allgemeine Wirkungen das Schicksal eines Kranken, bei dem die Operation tadellos ausgeführt wurde, ungünstig entscheiden können.

Die Menschen **vergessen.** Also auch diejenigen, welche die Chirurgie ausüben. Es muß nicht immer nur ein schlechtes oder kurzes Gedächtnis sein, sondern auch die Umstände, welche etwas aus dem menschlichen Tun und Denken verdrängen und es verschütten. Es kann auch die Absicht mitwirken, eine neue Sache zu unterdrücken, die manche konservativen Wissenschaftler beunruhigt, oder die Eifersucht, welche ein neuer Gedanke weckt. Schließlich kann auch die Unfähigkeit einiger Operateure, den vorgeschlagenen Eingriff auszuführen, eine Rolle spielen.

Ein klinischer Beweis eines solchen „Vergessens" ist das wiederholte Verschwinden der **Arterienunterbindung** aus der Chirurgie. Man weiß, daß *A. Cornelius Celsus* (30 Jahre vor bis 45 Jahre nach Chr.) die geöffnete Ader an beiden benachbarten Abschnitten zu unterbinden und dann zu durchschneiden pflegte, damit die Enden sich einziehen sollten. Er hat auch vor Abtragung der Hoden die Gefäße unterbunden. *Claudius Galenus* (131—201) kannte die Ligatur, und er bespricht ausführlich das dazu nötige Material (*E. Gurlt*, 1898). Im Mittelalter werden in der chirurgischen Literatur immer wieder Gefäßunterbindungen erwähnt. Wir ersehen daraus, daß die Ligatur sowohl den Arabern als auch den italienischen und französischen Chirurgen bekannt war. Sie kannten dieselbe, führten sie jedoch in ihrer täglichen Tätigkeit nicht aus, so daß sie wirklich in Vergessenheit geriet. Bis zur Zeit des *Ambroise Paré* hielt man sich beim Amputieren der Glieder an die Kauterisation, um das Blut zu stillen. Er war es, der sich dieser Methode entschieden entgegenstellte und als Mittel gegen die Arterienblutung das regelmäßige Unterbinden einführte. Er hat es lapidarisch ausgedrückt: „... omnibus cauteriis ... vale ad sempiternum dixi" (*E. Albert*, 1877). Die Schicksale der Arterienligatur sind ein Beweis dafür, daß eine gute Sache, die bekannt und möglich ist, nicht durchdringt, weil eine Reihe unsachlicher Umstände es verhindert. Und die Menschen des 16. Jahrhunderts gehen, an dem guten vorbei, einen weit schwierigeren und schlechteren Weg.

Immer wieder sieht man, wie eine bestimmte sinnreiche oder gewagte, originelle Tat auftaucht, aber ohne Widerhall verschwindet. Niemand erfaßt den glücklichen Einfall und seine Bedeutung, um ihn zu beachten oder nachzuahmen. Erst der Strom späterer Zeiten oder ein Forscher, der seine Wichtigkeit erkennt, bringt ihn wieder ans Licht. So lesen wir, daß bereits im Jahre 1885 *Durante* das erste **parasagittale Meningeom** operierte, *Keen* 3 Jahre später das zweite. Aber erst nach 49 Jahren bringt das Buch *Olivecronas*, dem Erfahrungen an 33 solcher Eingriffe zugrunde liegen, die Erklärung und allgemeine Einführung dieser Operation. Was war der Grund, daß niemand die ersten zwei Chirurgen nachahmte? Unkenntnis ihres Vorgehens, Furcht, technische Unfähigkeit der Nachfolger? Es ist schwer zu sagen. Vielleicht ein gewisser Konservatismus, Schwerfälligkeit, andere Theorien? Ich weiß es nicht. Jedenfalls steht fest, daß hier das gute Beispiel ein halbes Jahrhundert nötig hatte, um durchzudringen.

Ebensoschwer wird man begreifen, wie langsam und schwierig sich das **Operieren intrazerebraler Blutungen** durchsetzt. *Harvey Cushing* schlug es im Jahre 1903 vor. Jedem, der ein wenig über die Situation nachdenkt, ist es klar, daß ein Hämatom im Gehirn zuerst direkt zerstörend, später irritierend auf die Umgebung wirkt, und doch findet der Vorschlag eine breitere Beachtung erst nach dem Jahre 1945, also wieder nach einem halben Jahrhundert.

Andererseits lesen wir in einem voriges Jahr herausgegebenen Buche, wie *Francis Grant**) vor dem radikalen Entfernen von Meningeomen der vorderen Hirngrube warnt und sagt: „... der erfahrene Chirurg wird trachten, den Karotiden und dem Hypothalamus auszuweichen, selbst auf Kosten seines persönlichen Stolzes." Dagegen haben wir vor 4 Jahren bei einer über 50 Jahre alten Frau ein Meningeom der rechten vorderen Grube radikal operiert und voriges Jahr bei derselben Patientin eine ähnliche Geschwulst in der linken vorderen Grube, ohne irgendwelche Schäden in der erwähnten Richtung, obwohl die Geschwülste in besagte Gegenden reichten. Ich bezweifle nicht, daß beide Arten dieser Operation, d. h. *Grants* und unsere, ihre Berechtigung haben.

Im Jahre 1929 führt der 25jährige *Forssmann* einen **Herzkatheter** in die rechte Herzkammer ein und zeigt so eine neue, verhältnismäßig ungefährliche Untersuchungsmethode. Das alles spricht warm für diese Art der Herzuntersuchung. Aber 11 Jahre lang rührt sich nichts. Niemand beachtet sie, bis im Jahre 1940 die Methode von amerikanischen Forschern ausgearbeitet wird und schnell in der ganzen Welt die Stelle einnimmt, welche ihr gebührt. Hier war der Grund des Nichtbeachtens die mangelnde Einsicht der Leser. Sie gingen ahnungslos an einem großen Gedanken vorbei, ohne seine Bedeutung zu erfassen. Sein Urheber hat seine Zeit, ihren Geist und ihr Streben überholt.

Und drittens — eine Kleinigkeit — die **Magenblutung** oder richtiger das Bluterbrechen. In den letzten 20 Jahren hört man immer mehr Stimmen für die Operation sprechen; manche Chirurgen nehmen sie in fast 100% der Fälle vor. Und dabei stoßen sie oft auf Situationen, wo im Magen nichts gefunden wird, und trotzdem wird manchmal der ganze Magen entfernt. Die Sterblichkeit ist bedeutend. Im Hinblick darauf haben wir vor 10 Jahren bei diesen Kranken die Röntgenuntersuchung einige Tage nach der Blutung eingeführt und erst auf Grund des Ergebnisses über die Operation entschieden. Man hat uns vorgeworfen, daß dadurch eine neue Blutung herbeigeführt werden könnte. Dazu kam es nie, und einer Anzahl der Kranken wurde eine überflüssige Operation erspart, da der Röntgenologe nichts gefunden hatte. Aber diese Ansicht war nur schwer durchzusetzen, bis schließlich in der fremden Presse der Rat erschien, solche Patienten nach Abklingen des Schockes zu untersuchen, und der Rat wurde befolgt. Das unbegründete, ungenaue Dogma, Patienten mit Bluterbrechen oder Blutungen

*) Clinical Neurosurgery, vol. 5, 1958.

aus den oberen Darmpartien zu operieren, wird nur schwer durch eine sachlich begründete Ansicht überwunden, erst eine fremde Autorität verschafft ihr Geltung. Der heimische Rat bleibt unbeachtet, erst der fremden Stimme schenkt man Gehör.

Beispiele chirurgischer Kurzsichtigkeit könnte man viele anführen: *Linhart* hielt die **Strumektomie** für ein waghalsiges Unternehmen, ja für einen Mordversuch (*Albert*, 1878). O p e r a t i o n e n d e s H e r z e n s wurden als unrechte, unehrenhafte Handlungen bezeichnet (*Billroth*, 1881) usw.

Ein klassischer Beweis für die Schwerhörigkeit des gelehrten Publikums ist die Geschichte *Mareys*, als er in der französischen Akademie der Wissenschaften kinematographisch die alte Volkserfahrung demonstrierte, daß die Katze immer auf ihre vier Beine fällt. Es waren klare, sachliche und unwiderlegbare Beweise, und doch hat eine Reihe von Zuhörern erklärt, die Sache sei unmöglich, weil sie den bisherigen physikalischen Grundsätzen widerspricht. Das Dogma wehrt sich gegen die bewiesenen Tatsachen.

Daß es nicht immer richtig ist, **das Vergangene zu verachten,** in der Überzeugung, daß die neuesten Ansichten immer die besseren sind, zeigt die **chirurgische Behandlung des Brustdrüsenkrebses.** Es hatte den Anschein, als sei die Sache durch die Radikaloperation nach *Halsted* gelöst. Aber der Verlauf der Behandlung und die Kontrolle der Resultate ließen die Frage entstehen: Radikaloperation oder nur Mastektomie und Röntgenbestrahlung? Die erste Methode wurde von der *Mayo*-Klinik vertreten, die zweite wählte die von *R. Mac Wirther* geführte Schule von Edinburg. Ein Wettbewerb begann, Anfragen gingen hin und her. Im Vorjahre wurden die Ergebnisse fast 50jähriger Erfahrungen verglichen. Es zeigte sich, daß die *Mayo*-Klinik, die 9649 Fälle kontrollierte, 59,3% Operierte mit 5jähriger Überlebenszeit hatte, wobei 58,9% das 60. Jahr überlebten. Die Edinburger hatten bei 1882 Operierten die erste Ziffer 48,1%, d. h. um 11,2% niedriger, die zweite 51,2%, d. h. um 7,9% niedriger. Die Erfahrung hat also der ursprünglichen, radikalen, älteren Methode recht gegeben. Und eine weitere Unsicherheit bei dieser Behandlung: eine möglichst breite Entfernung der Lymphknoten oder ihre Schonung? Bestrahlung vor der Operation? Die Art ihrer Ausführung? Die Probeexzision und ihre Ausführung? (Heute wissen wir mit Bestimmtheit, daß sie ein rasches Wachsen der Geschwulst herbeiführen kann.) Die sog. Mastopathie und das Karzinom? Hier liegen die Zahlen über das Vorkommen von Krebs auf diesem Boden zwischen 0,5% und 62,5% (*Naegeli* 1957), es ist also unsere heutige Beurteilung der Situation nicht richtig oder nicht einheitlich zusammengestellt. Und wie überraschend sind die schlechten Ergebnisse radikaler Operationen der Brüste bei dem sog. verborgenen Brustkarzinom, wenn die Achselganglien sichtlich betroffen sind!

Eine weitere Überraschung brachte die Hormonaltherapie dieses Karzinoms: einmal eine schnelle Reaktion auf das verabreichte Testosteron, das zweite Mal vollkommene Inertie. Erst als es gelang, das morphologische Kerngeschlecht dieser Geschwülste zu bestimmen, wurde festgestellt, daß ein Drittel davon sog. männliche Brustkarzinome waren; diese reagierten freilich auf das männliche Hormon nicht. Die weiblichen Brustkarzinome im Gegenteil werden dadurch günstig beeinflußt.

Schädeltrepanationen zu therapeutischen Zwecken wurden schon vom neolitischen Arzt vor 4000—5000 Jahren vorgenommen. Man findet in den operierten Schädeln 3×4 cm große Öffnungen. Röntgenologische und mikroskopische Untersuchungen besagen, daß sie gut verheilt waren, d. h., daß die Kranken die Operation überlebten, und zwar ohne Eiterungen. Dieser neolitische Chirurg wurde in lebender und ebenso täti-ger Form im vorigen Jahrhundert bei den primitiven Völkern Ozeaniens entdeckt. Der französische Marinearzt *E. Guiard* (1930) zeigt, daß diese primitiven Trepanationen der Neuzeit ganz analog wie die neolitischen ausgeführt werden. Einst wurden sie von den Brachyzephalen vorgenommen, denn in ihren Territorien werden solche Schädel gefunden; in den von Dolichozephalen bewohnten Ländern dagegen, wie Schweden, England, der pyrenäischen Halbinsel und in Australien, kommen sie nicht vor. Wie sich die neolitische Trepanationskunst in Ozeanien erhalten hat oder ob sie daselbst als ursprünglich wieder auftauchte, wissen wir nicht. Andererseits ging in Europa die Entwicklung der Trepanation nur langsam vor sich. Im Mittelalter war sie allen geschickten Chirurgen bekannt. Sie befaßte sich vorwiegend mit den Verletzungen des Schädels und ihr Umfang war sehr klein, genau wie bei der neolitischen. Erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts werden große Trepanationen zur Beseitigung intrakranieller krankhafter Zustände gemacht. Das heißt also, daß ein dem neolitischen ganz analoger Zustand eigentlich seit *Hippokrates* bis in die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts erhalten blieb. Die eigentliche Entwicklung der Trepanation beginnt erst da. Und sobald diese Aufgabe gelöst war, kam die Dura mater an die Reihe, ihre Bedeutung für die Funktionen des erkrankten Gehirns und das Gehirn selbst, mit seinen Reaktionen auf Krankheit und Operation.

Der **Einfluß der Parathyreoidalkörper** auf den Kalkgehalt im Organismus wurde seit langem rein mathematisch aufgefaßt. Der Hyperparathyreoidismus führte zu Ossifikationen und Steinbildung in den oberen Harnwegen. *Leriche* spricht von seiner Bedeutung für die Sklerodermie. Die verminderte Funktion der Parathyreoidalkörper hatte eine erhöhte Nerven- und Muskelreizbarkeit sowie Tetanie zur Folge. So einfach liegen aber die Dinge nicht: Die Parathyreoidalkörper beeinflussen 3 Kalkverteilungsstellen im Organismus: den Knochen, die Nieren, den Darm. Ihre Tätigkeit ist sowohl osteoklastisch als auch knochenbildend. Im Versuch hängt dies davon ab, in welcher Menge und wie oft das Hormon verabreicht wird. Große und häufige Dosen führen zur Osteoklasis, mit Auflösung und Entkalkung der Knochen, geringe und seltene Dosen zur Osteoblastose mit Aufbau der osteoiden Knochensubstanz. Klinisch kann die Hyperparathyreoidie entweder in fibrogeodischer Form (allgemeine Entkalkung) auftreten, in osteomalazischer oder kondensatorischer, es kann aber auch vorkommen, daß die Knochen keinerlei Veränderungen aufweisen. Steine in den Harnwegen haben außerdem noch die Fixation überschüssiger Glukoproteine in den Tubularzellen zur Voraussetzung. Als besondere Form betrachtet *Leriche* die Sklerodermie.

Wunden und Luft. *Lanfranchi* (zweite Hälfte des 13. Jahrhunderts) hielt die Luft, welche die Wunde umgibt, für die Ursache ihrer Fäulnis. *Ambroise Paré* hat ebenfalls den Einfluß der Luft auf die offene Wunde für schädlich gehalten (seit 1536) und hat bei der Belagerung von Rouen im Jahre 1575 den feuchten antiseptischen Umschlag eingeführt, also 300 Jahre vor *Lister. Astley Cooper* dagegen sagte in seinem Vortrag: Die Luft macht keine Entzündungen in den Wunden. *Listers* antiseptische Vorschriften bezogen sich auch auf die Luft im Operationssaal, man setzte also ihre schädliche Einwirkung auf die Wunde voraus. Diese wurde freilich ihrer bakteriologischen Beimischung zugeschrieben; in der Praxis kam es insofern zur Geltung, daß man beim Verbinden der Verbrennungen gewisse Regeln beobachtete, wie sie im Laufe des zweiten Weltkrieges festgelegt wurden. Die Luft, meint *Leriche* (1950), unterstützt nicht die Regeneration des Gewebes

in der Wunde. Auf der anderen Seite sprach die moderne Hirnchirurgie gegen diese Erfahrungen. Die ersten Ventrikulographien wurden mit künstlich gereinigter Luft gemacht. Wir haben die gewöhnliche Luft eingeführt, so wie sie normal im Operationssaal verunreinigt ist. Ohne Schaden für die Kranken. Denn wir haben gesehen, daß, obwohl die Wunde bei Gehirnoperationen oft stundenlang entblößt war, es niemals zu einer klinisch feststellbaren Infektion kam. Weder bei uns noch bei *Cushing* und seinen Nachfolgern, bei denen die Wunde oft 6 und mehr Stunden offen blieb. Die Entwicklung bringt also scheinbar Ungewißheiten und Kontraste, es ist aber doch klar, daß die klugen Chirurgen des Mittelalters recht hatten: die Luft ist Trägerin schädlicher Einflüsse, welche in größerer Menge und auf gewissem Boden die Wunde gefährden können.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. J i r á s e k , Smetanovo Nábö. 20, Prag 1, CSR.

DK 617 (091)

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. F. v. *Mikulicz-Radecki*)

Gestaltswandel gynäkologischer und geburtshilflicher Krankheitsbilder*)

von F. von MIKULICZ-RADECKI

Zusammenfassung: Auf Grund eigener Erfahrungen und Beobachtungen während der letzten 40 Jahre läßt sich auch für das Gebiet der Gynäkologie und der Geburtshilfe ein Gestaltwandel nicht weniger und zum Teil recht bedeutsamer Krankheiten nachweisen. Es werden besprochen: Die juvenilen Blutungen, die Urämie als Todesursache inkurabler Kollum-Karzinome, der postoperative Platzbauch sowie der postoperative Ileus und die Peritonitis. Aus dem Gebiet der Geburtshilfe wird besonders auf die puerperalen Infektionen eingegangen, bei denen am markantesten — und jedermann bekannt — ein Gestaltwandel eingetreten ist. Ähnliches gilt von der Pyelitis gravidarum, der Hyperemesis gravidarum, der Eklampsie und schließlich der Uterusruptur. In Erwägung gezogen werden auch noch die vorzeitige Plazentalösung und die Nachgeburtsblutungen mit der hierbei möglichen Afibrinogenämie.

Bei einzelnen Krankheiten scheint ein Gestaltwandel spontan eingetreten zu sein; bei anderen hängt dieser mit Änderungen in unseren ärztlichen Maßnahmen (iatrogen), vielleicht z. T. mit neuartigen Medikamenten zusammen.

Oft läßt sich der festgestellte Gestaltwandel nicht auf eine einheitliche Ursache zurückführen, was besonders für das Puerperalfieber zutrifft.

Im großen und ganzen hat sich der Gestaltwandel für die besprochenen Krankheitsbilder günstig für die Heilungsmöglichkeit der Erkrankten ausgewirkt; man muß aber auch feststellen, daß moderne Heilmaßnahmen gelegentlich von neuen oder vermehrt auftretenden Komplikationen gefolgt sein können. Gerade diese Feststellungen legen Praktikern und Klinikern die Pflicht auf, jede neue Therapie nur mit Kritik zu erproben oder zu übernehmen.

Summary: Based on personal experiences and observations during the past 40 years, a structural change in quite a few, in part very significant diseases can be shown for the field of gynaecology and obstetrics, too. The following diseases are discussed: Juvenile bleeding, uraemia as a cause of death of incurable collum cancer, postoperative rupture of the belly and post-operative ileus and peritonitis. In the field of obstetrics, puerperal infections are particularly gone into which have been marked most by a structural change, as everybody knows. Something similar applies to pyelitis gravidarum, hyperemesis gravidarum, eclampsia, and, finally, uterus rupture. Premature placenta removal and post-partum haemorrhage with possibly ensuing afibrinogenemia are also taken into consideration.

In the case of some diseases, the structural change seems to have occurred spontaneously; in others, it is connected to changes in our medical measures (iatrogene), perhaps in part to new drugs.

Often, the observed structural change cannot be traced back to a uniform cause which applies especially to puerperal fever.

By and large, the structural change has had a favourable effect on the treatment possibilities of patients suffering from the diseases discussed; however, it should be pointed out that modern treatment measures may be followed occasionally by new or increased complications. These very observations make it a duty for practitioners and clinicians to try or to adopt every new therapy with reservation only.

Résumé: A l'aide des enseignements et des observations recueillies par l'auteur au cours des 40 dernières années, le domaine de la gynécologie et de l'obstétrique permet également de constater une transformation de pas mal de maladies, en partie même très importantes. L'auteur passe en revue: les hémorragies juvéniles, l'urémie entraînant issue fatale dans les cancers incurables du col, l'éventration postopératoire, de même que l'occlusion intestinale postopératoire et la péritonite. Dans le domaine de l'obstétrique, il s'étend tout particulièrement sur les infections puerpérales, où de la façon la plus nette — comme tout le monde sait — s'est manifesté une transformation. Il en va de même pour la pyélite de la grossesse, les vomissements incoercibles de la grossesse, l'éclampsie et, pour finir, la rupture utérine. Entrent encore en ligne de compte le décollement prématuré du placenta et les hémorragies du post-partum, avec afibrinogénémie toujours possible en pareil cas.

Pour certaines maladies, une transformation semble s'être produite de façon spontanée; pour d'autres, ce phénomène dépend de modifications survenues dans les mesures prises par le médecin (iatrogène) et peut-être, en partie, de certains médicaments de nouvelle conception.

Souvent, il n'est pas possible de ramener à une cause homogène la transformation constatée ce qui est le cas en particulier pour la fièvre puerpérale.

Dans l'ensemble, la transformation, en ce qui concerne les tableaux cliniques examinés, s'est opérée favorablement pour la possibilité de guérison des malades; mais l'on doit également constater que des mesures thérapeutiques modernes peuvent, à l'occasion, être suivies de nouvelles complications ou de leur apparition accrue. Ce sont précisément ces constatations qui imposent aux praticiens et aux cliniciens le devoir de n'essayer ou de n'adopter toute nouvelle thérapeutique que dans un esprit critique.

*) Referat, erstattet auf der Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie in Berlin am 14. 5. 1960.

Überblickt man eine fast 40jährige Tätigkeit als Frauenarzt — vorwiegend als Kliniker, z. T. allerdings auch als freipraktizierender Praktiker —, dann ist es schon sehr reizvoll, gemäß der Aufforderung unseres Herrn Vorsitzenden zu prüfen, inwieweit sich ein **Gestaltwandel** bei gynäkologischen und geburtshilflichen Krankheitsbildern im Laufe der letzten Jahrzehnte vollzogen hat — eine Fragestellung, die in den letzten 15 Jahren auch für andere medizinische Disziplinen erhoben und z. T. bejaht worden ist. Für die Frauenheilkunde dürften Untersuchungen dazu deshalb besonders interessant sein, weil unser Fach zunächst von physiologischen Vorgängen ausgeht, und weil manche Frauenkrankheiten nicht ein „Neues" — wie z. B. die Geschwülste oder Unfallfolgen! — darstellen, sondern Abirrungen und Entgleisungen von den normalen Vorgängen der Vorbereitung oder der Erfüllung an den weiblichen Geschlechtsorganen. Gestaltswandel gynäkologischer Krankeitsbilder könnte daher auch beruhen auf einem Gestaltswandel menschlichen Lebens! In der Tat scheint das gelegentlich der Fall zu sein! Andererseits kann auch ein Gestaltswandel hervorgerufen worden sein durch Verbesserung unserer ätiologischen sowie diagnostischen Kenntnisse als auch unserer therapeutischen Möglichkeiten. Auch diese Zusammenhänge sind gelegentlich gegeben. Nicht selten verdeckt der eine Grund den anderen, besonders wenn man geneigt ist, den Erfolg einer „modernen Therapie" zu überschätzen. So ergibt sich in der Gesamtbetrachtung und Wertung vom Gestaltswandel gynäkologisch-geburtshilflicher Krankheitsbilder ein buntes, vielschillerndes Bukett, das übrigens gar nicht so klein ist, so daß es mir im Rahmen eines Referates nicht möglich sein wird, alle betroffenen Krankheiten erschöpfend abzuhandeln und abzuklären.

Beginnen wir mit Abweichungen von der Funktion und dem Bau der weiblichen Fortpflanzungsorgane außerhalb der Gestation.

Als ich Assistent, später Oberarzt bei *W. Stoeckel* war — also in der zwanziger Jahren ds. Jahrhunderts —, bildeten nicht wenige Fälle von **juveniler Blutung** geradezu den Schrecken auf gynäkologischen Stationen. Es waren das Mädchen von etwa 15—22 Jahren, welche durch eine erste, meist allerdings durch rezidivierende, atypische Blutungen derart anämisch geworden waren, daß Lebensgefahr bestand. Ich entsinne mich an Fälle, die ad exitum kamen, ich entsinne mich an andere, die nur durch verstümmelnde Operationen am Uterus vom Verblutungstode gerettet werden konnten. Es ist nicht uninteressant, in dem Schrifttum der zwanziger Jahre nach diesem Krankheitsbild, das Menarche-, Adoleszenten-, juvenile und schließlich auch Pubertätsblutung genannt wurde, Umschau zu halten. *M. Plaut* berichtete 1929 über drei Todesfälle, übrigens an Verblutung anläßlich der ersten, zu stark und zu lange erfolgenden Menstruation, wobei ein Fall sich in der *Stoeckel*schen Klinik zu Leipzig 1925 ereignet hatte. In der Arbeit finden sich Hinweise auf Todesfälle bei älteren Mädchen: *C. Fleischauer* (24 Jahre), *Weibel* (15 Jahre). In der Wiener Gynäkologischen Gesellschaft wurde diese Frage 1928 lebhaft diskutiert: *Halban* hatte zur Lebensrettung den Uterus supravaginal amputieren müssen und erwähnte die von *Thaler* erstmalig durchgeführte Resektion zystischer Ovarien, *Weibel* empfahl als bestes Behandlungsmittel die Bluttransfusion, die von *Clauberg* 1933 als Schwangerenblut-Transfusion postuliert wurde, um Gelbkörperhormon und Choriongonadotropine zur Einwirkung zu bringen. Daß diese juvenilen Blutungen auf dem Ausbleiben der Ovulation beruhten, indem nämlich viele — oder ein einzelner Follikel — persistierten, war durch die Arbeiten *Robert Schröders* schon in den zwanziger Jahren bekannt. Eine wirklich ätiologische Therapie war damals nicht möglich; sie ist übrigens letzten Endes heute auch noch nicht möglich. Aber wir sehen diese schweren Fälle heute überhaupt nicht mehr und haben es daher gar nicht nötig, verzweifelte Maßnahmen, wie die Röntgenkastration, Ovarialresektion, Keilresektion des Fundus uteri, Defundatio uteri, supravaginale Uterusamputation — bis zur vaginalen Uterusexstirpation auszuführen, was man alles noch im Handbuchbeitrag von *R. Schröder* aus dem Jahre 1928 ausführlich geschildert findet. Von der Organotherapie (heute würde man Hormontherapie sagen!) meinte er, daß sie „in vielen Punkten leider völlig versagt" habe.

Diese schweren Krankheitsbilder sind seit dem 2. Weltkriege, vielleicht schon etwas eher, praktisch verschwunden; zumindest habe ich selbst sie nicht mehr gesehen (Tab. 1). In den letzten 7 Jahren kamen an meiner Berliner Klinik 39 Pat. im Alter von 13 bis 20 Jahren wegen einer juvenilen Blutung zur Behandlung; der Hämoglobingehalt betrug bei der klinischen Aufnahme im Durchschnitt 60 bis 72%. Nur 5 Patienten hatten einen Hämoglobingehalt von 52 bis 56%, nur eine einzige — ein 13j. Mädchen — von 30%. Alle unsere Patienten konnten wir heilen — mit konservativen Mitteln: Kürette, Hormonbehandlung, Bluttransfusion (einmal). Nur einmal haben wir bei einem 13j. Mädchen eine Keilresektion der Ovarien vorgenommen.

Tabelle 1
Juvenile Blutungen (13. bis 20. Lebensjahr)
an der Universitäts-Frauenklinik Berlin
1. 4. 1953 bis 31. 12. 1959

Gesamtzahl	Hämoglobin	Operation: Kürettagen	Operation: Ov. Resektion	Mikroskopisch	Bluttransfusion
39	60—72% i.D. nur in 15% < 56%!	23 = 59%	1	25% = Hyperplasie 75% = (unregelm.) Proliferation	1

Ich behaupte, daß nicht unsere Behandlung besser geworden ist, sondern daß vielmehr das Krankheitsbild besser, d. h. milder geworden ist. Man ersieht das bereits aus dem mikroskopischen Bild des Kürettements an unserem Material: Bei 23 Abradaten — unsere übrigen Patienten wurden nicht einmal kürettiert! — fand sich nur sechsmal, d. h. in 25% eine Schleimhauthyperplasie oder gar eine glandulär-zystische Hyperplasie, in den übrigen Fällen nur eine unregelmäßige Proliferation oder überhaupt nur Proliferationsphase. Daraus kann man schließen, daß es heute bei den Jugendlichen zur eigentlichen Follikelpersistenz — als unangenehmster Form der Entgleisung des Zyklus — kaum mehr kommt und wenn, dann nicht immer wieder rezidivierend! Die abnormen Blutungen bei Jugendlichen scheinen nur mehr darauf zu beruhen, daß ein monophasischer Zyklus beschleunigt oder verzögert abläuft.

Es liegt nahe sich zu fragen, ob dieser Wandel im Typus der juvenilen Blutung auf die für die letzten 30 bis 40 Jahre festgestellte Akzeleration in der Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und -merkmale und damit auch des Eintritts der Menarche zurückzuführen sei. Wenn es richtig ist, daß schon vor der Menarche rhythmisch Gonadotropine produziert werden (*Schwenk* u. *Ohndorf*, im eigenen Hormonlaboratorium *F. Pilz*), müßte auch diese Hormonproduktion durch die Akzeleration „vorverlegt" worden sein; man kann sich vorstellen, daß da-

durch eine Stabilität erreicht wird, die für die späteren Jahre der Jugend schwere Entgleisungen nicht mehr zulassen. Den gleichen Einfluß kann die m o d e r n e k ö r p e r l i c h e E r t ü c h t i g u n g der weiblichen Jugend ausgeübt haben, wenn wir allein an die Zunahme des Aufenthalts in frischer Luft und Sonne und an die weitgehende Beteiligung am Sport denken. Das ist eine Entwicklung, die sich seit dem 1. Weltkriege angebahnt hat; das b l e i c h s ü c h t i g e M ä d c h e n, d i e **Chlorose** mit dem obligaten Fluor, Dysmenorrhoe und Endozervizitis, wovon in den älteren gynäkologischen Lehrbüchern viel die Rede war, kannten wir in den zwanziger Jahren auch schon nicht mehr. — Es ist aber auch eine ganz andere Deutung möglich: *H. H. Stange* u. *Rumphorst* haben bei verstorbenen Kindern von toxämischen Müttern vergrößerte Ovarien mit Follikeln gefunden; sie glauben, daß diese Ovarien in der Pubertät zu kleinzystischen Ovarien werden, die entweder zum *Stein-Leventhal*-Syndrom Veranlassung geben oder zu atypischen Pubertätsblutungen. Letzte Ursache sei das bei den mütterlichen Toxikosen zuviel produzierte Choriongonadotropin. Wir haben diese Frage durch unseren Doktoranden *K. D. Heinecke* an Müttern von Patienten mit juvenilen Blutungen nachprüfen lassen mit dem Resultat, daß nicht eine Präeklampsie, wohl aber eine Hyperemesis — also auch eine Schwangerschaftstoxikose — gehäuft gefunden wurde (Abb. 1). — In der Annahme, die Theorie von *Stange*

47 Mütter von Mädchen mit juvenilen Blutungen

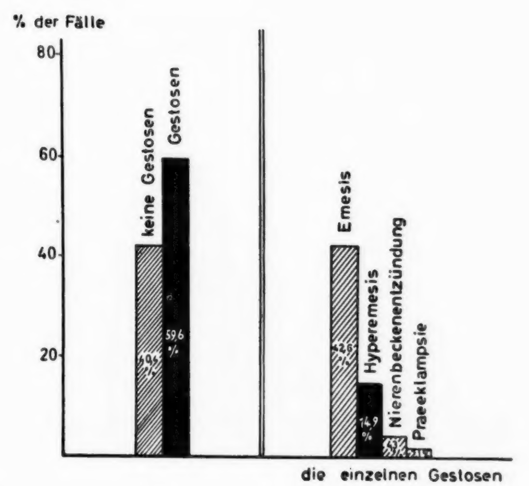


Abb. 1

sei richtig, könnte man die Abnahme schwerer Pubertätsblutungen damit erklären, daß wir heute gelernt haben, die Präeklampsie, aber auch die Hyperemesis viel besser zu behandeln und schneller zu heilen, als dies in den zwanziger Jahren und zuvor möglich war. Der nachweisbare Gestaltwandel bei den Pubertätsblutungen kann also auf einer Verbesserung auf therapeutischem Sektor — wenn auch auf einem Umwege! — beruhen; entscheidend kann aber auch — und das würde ich für das Wahrscheinlichere halten! — ein Gestaltwandel in der Reifung des weiblichen Körpers sein.

Mit dem nächsten gynäkologischen Krankheitsbild — ja eigentlich handelt es sich auch noch um etwas fast Physiologisches! —, der **Retroflexio uteri,** kann ich mich kürzer fassen; in den zwanziger Jahren hatte sich die Ansicht von *B. Krönig, v. Jaschke, A. Mayer* weitgehend durchgesetzt, daß die Retroflexio uteri nur bei besonderen Prämissen eine Krankheit und daher auch behandlungsbedürftig sei; meist sei sie nur das Attribut zu einer übergeordneten Erkrankung (Ovarialinsuffizienz, Infantilismus; erhebliche Adnexentzündungen mit ihren Auswirkungen der Pelveoperitonitis) oder Attribut zu einem besonderen Konstitutionstyp: Asthenischer Habitus. Immerhin vertrat ein so erfahrener Kliniker und Operateur wie *W. Stoeckel* noch Mitte der zwanziger Jahre die Auffassung, daß eine ganze Anzahl von Retroflexio-Fällen operationsbedürftig sei. Man kann das auch leicht nachweisen an der großen Anzahl der pro Jahr an der *Stoeckel*schen Klinik in Kiel (1910 bis 1921) anfallenden Retroflexio-Operationen (Tab. 2): 476 in 11 Jahren = 43 pro Jahr. Dabei konnte in der Tat — was auch wir selbst erlebten — die Retroflexio-Operation in Gestalt des *Alexander-Adams* oder des *Baldy-Webster* „die Operation des operativen Anfängers" werden. Das ist heute anders geworden, ein Hinweis darauf, daß der Gestaltwandel für diese Lageanomalie sich in der Gedankenwelt des Gynäkologen in den letzten 40 Jahren weiter im Sinne von *v. Jaschke* vollzogen hat: Wir hatten an meiner Berliner Klinik in den letzten 7 Jahren pro Jahr nur 17 Retroflexio-Operationen, was nicht mehr dazu ausreicht, als Anfänger-Operation zu dienen; an deren Stelle ist heute die vordere und hintere Scheidenplastik getreten. Ich habe den Eindruck, daß die Welle dieses gedanklichen Gestaltwandels endlich z. T. auch die frei praktizierenden Gynäkologen ergriffen hat: Eine Nachforschung meines Mitarbeiters *Halfter* an unserem poliklinischen Material der Jahre 1958 und 1959 ergab, daß nur in 1,4% der Fälle durch vorgefundene Narben und erhobene Anamnese eine vorangegangene Retroflexio-Operation nachweisbar war (Tab. 2).

Tabelle 2

H ä u f i g k e i t d e r R e t r o f l e x i o - O p e r a t i o n e n

	Gesamtzahl:	pro Jahr:
W. Stoeckel (1910—1921)	476	43
F. v. Mikulicz-Radecki (1953—1959)	117	17
Poliklinische Patienten der UFK Berlin-Charlottenburg	8 815	Zahl d. vorangegangenen Retroflexio - Operationen: 125 = 1,4%

Allerdings muß ich berichten, daß wir in nicht wenigen Fällen unserer Re-Laparotomien (siehe dazu die Arbeiten unserer Schüler *G. Wille, H. Delfs, G. Zumpfe)* unangenehme Folgezustände nach der Antefixationsoperation von *Doleris-Bumm* vorgefunden haben und daß ich deshalb — soweit heute noch Retroflexio-Operationen erforderlich sind — einen weiteren gedanklichen Gestaltswandel in der Beziehung wünschte, daß alle Suspensionsmethoden aufgegeben würden zugunsten der intra- oder extraperitonealen Ligamentverkürzung ohne Beziehung zu den Bauchdecken.

Wir wollen auch noch mit ein paar Worten **das Klimakterium** und den **Eintritt in die Menopause** erwähnen. Ich habe nicht den Eindruck, daß sich hierbei in den letzten 40 Jahren Erhebliches geändert hat: Die Häufigkeit der Blutungsstörungen, die Probleme, mit der dadurch bedingten Anämie fertig zu werden — und auch die p s y c h i s c h e n A l t e r a t i o n e n. Für letztere ergibt sich nur ein Gestaltwandel in dem Umfange, in dem die einzelne Frau es sich gestatten kann, psychischen Alterationen heute noch nachzugeben. Dagegen glaubt *F. Lickint* nachweisen zu können, daß der Eintritt der Menopause in den letzten Jahrzehnten erheblich retardiert worden ist (Tab. 3): Waren es 1869 59,5% der Probanden,

die ab 46. Lebensjahr und später in die Menopause traten, so sind es 1958/59 fast 82%, das heißt: Die Menopause tritt im

Tabelle 3

Retardation des Eintritts der Menopause (nach *F. Lickint*)

älter als 45 Jahre

im Jahr		
1869:	1908/09:	1958/59:
59,5% (nach *Krieger*)	64,5% (Dresden)	82% (Dresden)

allgemeinen viel später ein als vor 100 Jahren — und daran ist schuld (nach *Lickint*). 1. Ein seelisches Moment durch die Konkurrenz mit jüngeren Arbeitskolleginnen des Mannes, 2. ein leibliches Moment infolge Wegfalls der großen Zahl von Geburten. Ob diese Erklärungen richtig sind, will ich dahingestellt sein lassen!

Wir kommen nunmehr zu ernsthafteren Krankheitsbildern auf gynäkologischem Sektor und beginnen mit dem **Tod unserer inkurablen Karzinompatienten,** von denen — wegen ihres hohen prozentualen Anteils — die **Kollumkarzinome** am besten studiert worden sind: Wir Älteren erinnern uns noch an zahlreiche Patienten mit vorgeschrittenem Kollumkarzinom — entweder nach erfolgloser Bestrahlung oder bei lokalem Rezidiv nach Operation —, die wegen anhaltender Blutungen und erheblicher Anämie immer wieder behandelt werden mußten: durch Tamponaden verschiedener Form des blutenden Karzinom-Kraters bis zur doppelseitigen Hypogastrikaunterbindung. Und eine ganze Anzahl der inkurablen Kollumkarzinome ging schließlich an Verblutung zugrunde. Heute hat sich die letzte Ursache für den Tod inkurabler Kollumkarzinome gewandelt: Es ist in der überwiegenden Mehrheit die **Urämie, als Folge doppelseitiger Ureterkompression.** Schätzten *R. Virchow* sowie die älteren Pathologen die Häufigkeit des Urämietodes für diese Fälle auf 30 bis 50% (Tab. 4), so ist sie nach Untersuchungen von *Buchmann,* ferner

Tabelle 4

Statistiken über Sektionsbefunde beim Kollumkarzinom (nach *H. Gansau*)

Autor	Anzahl der Sektionen	vorgefundene Ureterstenosen, Hydronephrosen	Todesursache: Urämie
R. Virchow sowie andere ältere Pathologen	—	—	30—50%
Pearson (1936)	57	75%	33%
Brunschwig (1948)	65	63%	28%
Henriksen (1949)	356	80%	54%
Buchmann (1956)	78	?	62%
Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg	70	79%	61% davon 7% geheilte Karzinome

meines Mitarbeiters *H. Gansau* an unserem eigenen Material auf etwa 62% angestiegen, hat sich also fast verdoppelt. Das tragische ist allerdings, daß in einem kleinen Prozentsatz (= 7%!) von Karzinom geheilte und daher rezidivfreie Frauen von der Urämie betroffen werden. Letzteres beruht auf einer zu intensiven Anwendung der Aktinotherapie im Bereich des pelvinen Ureterabschnittes, wodurch es zu einer Verschwielung und Stenosierung der Ureteren und damit schließlich zur Urämie kommt. Auf der anderen Seite ist die Zunahme des Urämie-Todes für die fortgeschrittenen Kollumkarzinome damit zu erklären, daß mehr Patienten als früher diese Krankheitskomplikation noch erleben, weil wir gelernt haben, die Karzinomkraterblutung besser zu stillen und den Blutverlust zu ersetzen, und weil ferner — wenigstens nach meinen Erfahrungen — das lokale Rezidiv seltener geworden ist und das Beckenwand- oder das hochsitzende Drüsenrezidiv überwiegt.

Ich möchte schließlich noch aus dem gynäkologischen Sektor zwei postoperative Komplikationen mit der Fragestellung des Gestaltwandels besprechen: den Platzbauch sowie Peritonitis und Ileus.

Durch die Arbeiten von *H. Drescher* sowie *A. Mayer* wissen wir von der **Zunahme des postoperativen Platzbauchs** in den Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren = bis zu 0,53% aller gynäkologischen Laparotomien, während sonst mit dieser Komplikation in 0,1 bis 0,3% zu rechnen ist. Nun hat einmal *Schwalm* darauf aufmerksam gemacht, daß nach Dicumarol-Gaben Platzbäuche vermehrt beobachtet werden, was ohne weiteres verständlich wäre. Interessanter erscheint mir die Fragestellung des Chirurgen *W. Block,* der auf dem Chirurgen-Kongreß 1958 berichtete, daß er nach großzügiger prophylaktischer Anwendung von Antibiotika bei Laparotomien ein auffälliges Ansteigen der Platzbäuche zu verzeichnen gehabt hätte. Wir selbst können diese Beobachtung für das Jahr 1953, als grundsätzlich auch noch bei uns nach jeder Laparotomie Antibiotika gegeben wurden, in geringem Umfange bestätigen (Abb. 2); auch liegt bei uns der prozentuale Anteil für die

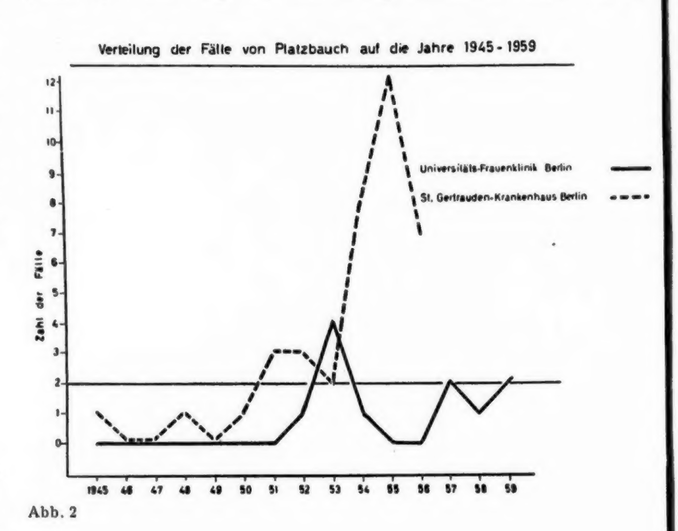


Abb. 2

Jahre 1952 bis 1959 mit 0,61% (11:1792) erheblich höher als für die Jahre 1945 bis 1959 = 0,31% (11:3528). *Block* ist der Ansicht, daß an dem Platzbauch eine Hemmung der biologischen Heilentzündung der Wunde schuld sei; es ist ja bekannt, daß man beim echten Platzbauch keine guten Granulationen und Reaktionen an den Bauchwunden findet, wobei nach *Block* vor allem das Mesenchym nicht genügend reagiert. Nun seien für die Zunahme der Platzbäuche in den fünfziger Jahren, die übrigens bei den Chirurgen häufiger vorkommen als bei den Gynäkologen, drei Faktoren verantwortlich: die Antibiotika, die moderne Narkose mit Phenothiazinen und Curare und schließlich eine Cortison- bzw. ACTH-Therapie. Wenn das richtig ist — was ich glauben möchte —, so hätten wir es hier mit einem Gestaltwandel eines postoperativen Krankheitsbildes zu tun, das Folge einer modernen Therapie ist; nur in beschränktem Umfange wird es möglich sein, diese,

unsere modernen Maßnahmen, die sich ja sonst sehr segensreich auswirken, einzuschränken, z. B. dadurch, daß man nur bei wirklich infektionsgefährdeten Laparotomien Antibiotika prophylaktisch gibt, was bei uns seit 1. 1. 1957 geschieht. Auf der anderen Seite ist es wohl durch keine technische Maßnahme erreichbar, einen Platzbauch hundertprozentig sicher zu verhindern. So nähe ich z. B. seit 1955 grundsätzlich bei jeder Laparotomie die Bauchdeckenfaszie mit Seide; trotzdem erleben wir fast jedes Jahr ein- bis zweimal die Dehiszenz der genähten Bauchdecken. Übrigens ist dieses Ereignis nicht so tragisch, wie es nach der Mitteilung von *H. Drescher* erscheint, der über eine Mortalität von fast 40% (7:18) berichtete; wir selbst verloren seit 1952 von 11 Patienten 1 = 9%. Niemals habe ich einen Platzbauch nach Kaiserschnitt erlebt, was wohl mit der unerhörten Regenerationskraft der jugendlichen und verjugendlichten Bauchdeckengewebe zusammenhängt.

Und nun noch zum **postoperativen Ileus und der Peritonitis.** Uns allen ist bekannt, daß seit Einführung der Antibiotika die postoperative P e r i t o n i t i s praktisch verschwunden ist.

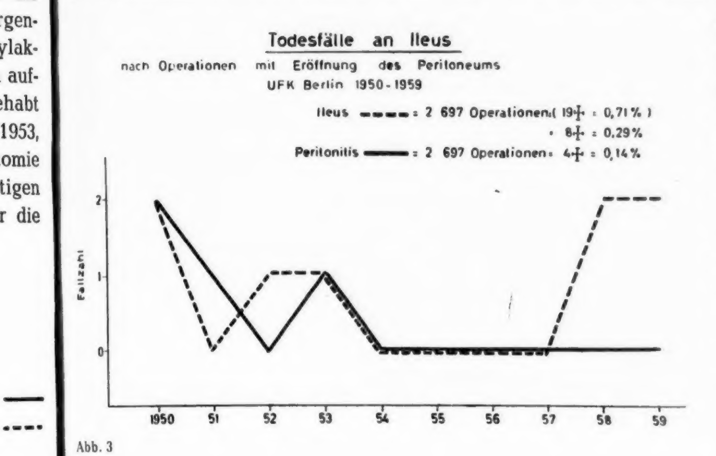


Abb. 3

Rechnete man früher nach gynäkologischen Laparotomien mit ihrem Auftreten in etwa 1 bis 2% — natürlich besonders nach Bauchoperationen an infektiösen Organen (= Adnextumoren, infizierte Genital-Karzinome: 7,7% *K. Franz* an Infektionen beim *Wertheim*, Resektionen am Dickdarm), aber auch bei primär aseptischen Operationen, wie z. B. Myomoperationen (bei *K. Franz* 0,7% Infektionsmortalität) —, so ist diese Zahl neuerdings faktisch auf Null gesunken, ist also diese übelste postoperative Komplikation verschwunden, wenn bei infektionsgefährdeten Laparotomien prophylaktisch die entsprechenden Antibiotika gegeben werden. Dabei ist es — wie ich bereits betonte — keineswegs erforderlich, bei jeder Laparotomie Antibiotika zu geben, wie es heute in jeder großen Klinik gehandhabt wird. Am eigenen Berliner Material der letzten 10 Jahre (Abb. 3) mag gezeigt werden, daß die p o s t - o p e r a t i v e S t e r b l i c h k e i t a n P e r i t o n i t i s — eine derartig entstandene Peritonitis war nach Ansicht der besonderen Kenner wie *Baisch* oder *Linzenmeier* überhaupt nicht zu heilen! — bei 2½tausend Operationen mit Eröffnung des Bauchfells 0,14% betrug, s e i t 1 9 5 4 = 0%. Damit ist ein entscheidender Wandel im postoperativen Krankheitsbild nach Laparotomien herbeigeführt worden, der den Antibiotika zu danken ist. Nicht verschwunden ist aber der **postoperative Ileus.** Wir wollen absehen vom Strangulationsileus, aber auch vom paralytischen Ileus nach Operationen wegen fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Schließen wir diese Fälle aus, so bleibt doch noch eine I l e u s h ä u f i g k e i t von 0,29% nach Operationen mit Eröffnung des Bauchfells, das heißt 1 tödlicher Ileus auf 330 Operationen. *Hosemann* hat glaubhaft gemacht, daß durch eine prophylaktische Antibiotika-Behandlung — durch Erzeugung von Verklebungen zwischen den Darmschlingen bei Unterdrückung einer Peritonealinfektion! — der Entstehung eines Ileus Vorschub geleistet wird. Ich glaube, daß er — wenigtens für einzelne Fälle — recht hat. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Dr. h. c. F. v. M i k u l i c z - R a d e c k i, Frauenklinik der Freien Universität Berlin-Charlottenburg 1, Pulsstr. 4—14.

DK 618 - 036

Aus der Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu (Med. Univ.-Klinik), Paris (Vorstand: Prof. Dr. med. *M. Bariéty*)

Das künstliche Pneumomediastinum*)

(Luft-Mediastinographie)

von M. BARIÉTY, CH. COURY und J. L. GIMBERT

Zusammenfassung: Die Verfasser weisen zunächst auf die verschiedenen Insufflationswege des Mediastinums und auf deren entsprechende Indikationen hin.

Es folgt eine analytische Auswertung der Ergebnisse der Luft-Mediastinographie an Hand von insgesamt 400 künstlichen Pneumomediastinen.

Der erzielte Luftkontrast ermöglicht eine Abgrenzung der parenchymatösen Verschattungen von den eigentlichen mediastinalen Verschattungen.

Insbesondere beim Lungenkrebs ermöglicht die Lufteinblasung ins Mediastinum die Feststellung bisher unsichtbarer Adenopathien und objektiviert das Vorliegen oder Fehlen von mediastinalen Verwachsungen.

Die Zusammenhänge zwischen anderen Tumoren (Thymus, Schilddrüse, Dysembryonie) und dem Mediastinum werden ganz besonders hervorgehoben.

Schließlich gibt die Methode wertvolle Hinweise für die mediastinale Gefäßpathologie (Ektasie, große A. pulmonaris), wodurch häufig die Angiokardiographie umgangen werden kann.

Summary: At first the authors point out the different ways of insufflation of the mediastine together with the corresponding indications. Subsequently they present an analytical evaluation of the results of air-mediastinography based on 400 artificial pneumomediastines. By the air-contrast achieved it becomes possible to demarcate the parenchymatous shadows from the real mediastinal shadows.

Especially in carcinoma of the lung insufflation into the mediastinum makes it possible to determine adenopathies which had previously been invisible and objectifies the absence or presence of mediastinal adhesions.

Connections of other tumours (thymus, thyroid, dysembryonia) with the mediastine are especially stressed.

Finally the method yields valuable hints as to mediastinal vascular pathology (ectasia, large A. pulmonaris), whereby angiocardiography can frequently be avoided.

Résumé: Les auteurs rappellent d'abord les différentes voies d'insufflation du médiastin, leurs indications respectives.

Une étude analytique des résultats de médiastinographie gazeuse est pratiquée et basée sur un ensemble de 400 pneumomédiastins artificiels.

Le contraste gazeux obtenu permet de dissocier les opacités parenchymateuses des opacités médiastinales proprement dites.

Dans le cancer du poumon, notamment, l'introduction d'air dans le médiastin permet de découvrir des adénopathies invisibles jusque-là et objective la présence ou l'absence d'adhérences médiastinales.

Les rapports d'autres tumeurs, thymiques, thyroïdiennes, dysembryoplasiques, avec le médiastin sont particulièrement bien soulignées.

Enfin la méthode fournit de précieux renseignements dans la pathologie vasculaire médiastinale (ectasie, grosse artère pulmonaire) évitant souvent le recours à l'angiocardiographie.

I. Einführung:

Die enge Nachbarschaft verschiedenster Organe bereitet der Untersuchung des Mediastinums besondere Schwierigkeiten. Neben der Röntgenologie als Basis der Diagnostik sind Bronchoskopie, Ösophagoskopie und Angiographie wichtige Hilfsmittel. Unter diesen zusätzlichen Untersuchungsverfahren, die für sich allein unvollständig in ihrer Aussagekraft sind, ist nun im letzten Jahrzehnt die künstliche Luftfülllung des Mediastinums mit nachfolgenden Röntgenaufnahmen (im frontalen, sagittalen, schrägen und horizontalen Strahlengang) zu einer praktisch wichtigen Methode geworden, die sich immer mehr verbreitet. — Außer dem diagnostischen Wert bei der Analyse mediastinaler Verschattungen gibt das Pneumomediastinum wertvolle Hinweise über die Operabilität.

Schon vor 1930 hatten *Rehn und seine Schüler* in Deutschland damit begonnen, kontrastgebende und erstarrende Flüssigkeiten ins Mediastinum zu injizieren, um diagnostische (Mediastinographie) und therapeutische (künstliche Mittelfeldversteifung) Aufgaben zu lösen. Man muß deshalb diese Autoren als Vorbereiter der heutigen Methode ansehen. Die erste erfolgreiche Lufteinblasung ins Mediastinum erfolgte dann 1936 durch *Condorelli* in Italien. Er benützte den transtrachealen Weg; seine Methode breitete sich rasch in den verschiedenen italienischen Schulen aus.

Wir selbst übernahmen die Technik von *Condorelli* und führten als erste 1951 in Frankreich an der Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu das künstliche Pneumomediastinum ein. — Augenblicklich (am 1. 1. 1960) überblicken wir mehr als 400 eigene Mediastinographien. Über die Erfahrungen, die wir dabei sammeln konnten, wird in diesem Artikel berichtet.

Außer uns haben sich auch andere Autoren bemüht, die Methode zu vervollkommnen, indem sie andere Zugangswege zur Lufteinblasung benützten; es seien hier die Arbeiten aus der Schule von Montpellier mit *Giraud, Bétoulières* und *Latour* sowie die von *Balmes* und *Thévenet* erwähnt. — Alle Untersucher, die diese neue Methode benutzt haben, sind sich über den diagnostischen Wert und die Ungefährlichkeit einig; unter ihnen seien *Degoy* und *Di Rienzo* aus Argentinien, *Berman* aus USA, *Rudnik* aus Polen und *Borek* aus der Tschechoslowakei genannt.

II. Technik der Insufflation:

Es ist nicht unsere Absicht, die verschiedenen Methoden der Luftinsufflation in aller Ausführlichkeit zu besprechen. Wir wollen kurz auf die speziellen **Indikationen** der einzelnen Zugangswege auf Grund unserer Erfahrungen eingehen:

Obwohl sich die Luft gewöhnlich im ganzen Mediastinum ausbreitet, soll man sie in jene Region einblasen, die der Herdbildung am nächsten liegt. Zweckmäßigerweise wird zwischen direkten Methoden, bei denen die Nadel im Mediastinum liegt, und indirekten Methoden, bei denen die Luft in einer vom Mediastinum entfernten Gegend eingeblasen wird und erst sekundär dorthin gelangt, unterschieden.

Als bekanntester direkter Zugangsweg gilt **der transtracheale Weg,** bei dem die Luft zwischen Trachea und Ösophagus eingeblasen wird und sich primär im mittleren Mediastinum ansammelt. — Technisch einfacher ist **der supra- und retrosternale Zugang;** hier wird vom Jugulum aus mit Hilfe einer gebogenen Nadel elektiv das vordere Mediastinum erreicht. (Kurz gesagt, erscheint der transtracheale Weg am günstigsten für die Hilusregion, der supra- und retrosternale Weg für die intrathorakalen Strumen, Thymustumoren und Dysembryome.)

Aber auch die indirekten Methoden sind nützlich. In erster Linie ist es **der sub- und retroxiphoidale Weg,** bei dem unterhalb des Schwertfortsatzes die Nadel eingestochen und an seiner Hinterfläche vorgeschoben wird; durch die *Larrey*sche Spalte tritt die Luft in das untere, vordere Mediastinum ein.

Außerdem ist der **präsakrale Weg,** der bekanntlich auch für die Anlage eines Retroperitoneums dient, von Bedeutung. Es werden hier jedoch große Luftmengen benötigt und erst nach Stunden haben sich diese über das hintere untere Mediastinum ausgebreitet. Es ist manchmal von Vorteil, bei tiefliegenden Ösophagustumoren, bei Nervengeschwülsten und zur Darstellung der Aorta descendens thoracalis diesen Weg zu benützen.

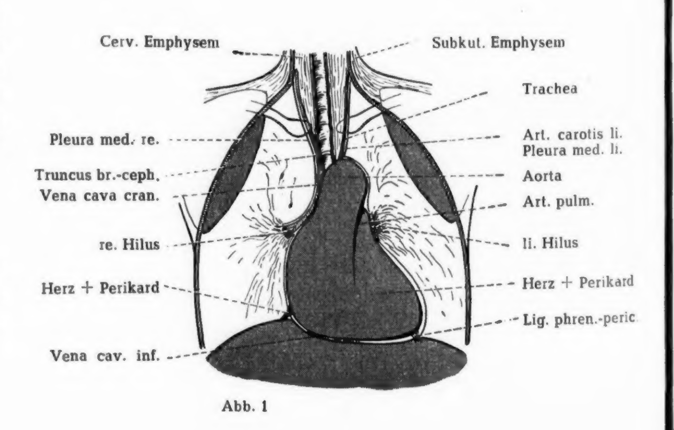


Abb. 1

*) Herrn Prof. Dr. med. *E. Rehn* zum 80. Geburtstag gewidmet.

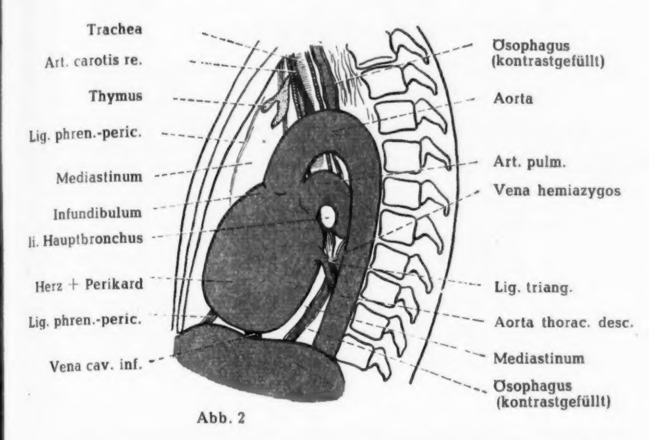


Abb. 2

Die **Vorbereitung** zur Durchführung eines Pneumomediastinums ist minimal: Der Kranke muß nüchtern bleiben. Eine Stunde vor der Insufflation wird Atropin und Morphin injiziert. (Aber in keinem Fall bei Myasthenie; nur die Prostigmindosis verdoppeln!) Man benützt ein einfaches Pneumothoraxgerät. Die Lufteinblasung erfolgt auf dem Röntgentisch, langsam, unterbrochen durch Druckmessungen und Durchleuchtungskontrollen. Im allgemeinen genügen 400—500 ccm; beim präsakralen Zugang sind jedoch ungefähr 2000 ccm notwendig. — Der Eingriff wird sehr gut vertragen. Wir haben niemals Infektionen, Blutungen oder sonstige Komplikationen erlebt.

III. Ergebnisse*):

Die Analyse des Pneumomediastinums erfolgt nach Anfertigung von Röntgenaufnahmen, insbesondere Schichtaufnahmen, im frontalen, sagittalen und schrägen Strahlengang, unter drei Gesichtspunkten:

1. Unterscheidung, ob die fragliche Verschattung dem Mediastinum oder der Lunge angehört;
2. Elimination von Pseudotumoren, die in Wirklichkeit oft vaskulärer Natur sind;
3. inwieweit beim Vorliegen echter Mediastinaltumoren Aussagen über deren Oberflächenbeschaffenheit, Ausdehnung, Beziehung zur Nachbarschaft und Vorhandensein von Adhäsionen gemacht werden können.

Auf Grund unserer Erfahrungen bei 400 Luftfüllungen des Mediastinums, die in Tab. 1 nach Krankheitsgruppen aufgegliedert sind, analysieren wir nach den eben dargestellten drei Blickpunkten unser Material.

Ad 1: Nach Einblasen der Luft in das Mediastinum breitet sich diese entlang der Organe aus, um sowohl rechts wie links etwa 2–3 mm (entsprechend der zugeführten Luftmenge) die mediastinale Pleura abzuheben. So konnte z. B. eine parakardiale Verschattung rechts als atelektatischer Mittellappen identifiziert werden.

Ad 2: Verschiedene mediastinale Verschattungen nehmen oft einen pseudo-tumorösen Charakter an und ihr Sitz in unmittelbarer Nachbarschaft von Gefäßen sowie vorhandene Pulsationen machen oft die ätiologische Diagnose schwierig. Die Angiographie ist infolge ihrer relativen Gefährlichkeit nicht immer durchführbar und auch manchmal erfolglos. Bei solchen Fällen erlaubt die Luft-Mediastinographie oft eine genaue, leicht erreichbare Diagnose.

Wir konnten auf diese Weise verschiedene Fälle mit Volumenvergrößerung der A. pulmonalis beobachten, manchmal in Kombination mit einer kleinen Aorta. Auf den a.p.-Aufnahmen kam hierbei sehr schön zur Darstellung, wie der Luftmantel oben die kleine Konvexität der Aorta von der darunterliegenden großen

*) Einige Beispiele (Abb. 3—14) sind auf S. 1467 wiedergegeben. — In jeder Reihe steht links die Übersichtsaufnahme (ohne Pneumomediastinum), daneben die Spezialaufnahmen von dem gleichen Fall.

Tabelle 1:
400 Mediastinographien, aufgeteilt nach Krankheitsgruppen und Krankheiten*)

Krankheitsgruppe	Zahl der Fälle	Krankheiten	Zahl der Fälle
Lungenkrebs	177	Primäre Bronchialkarzinome	161
		Sekundäre Lungenmetastasen	16
Primäre Mediastinaltumoren	83	Strumen	18
		Thymus (mit oder ohne Myasthenie)	44
		Schilddrüsenkrebs	5
		Seröse oder bronchogene Zysten	8
		heteroplastische Dysembryome (Teratome, Dermoide)	6
		Nervengeschwülste	1
		Myxolipom	1
Drüsentumoren	22	Lymphosarkom	8
		Retikulosarkom	4
		M. Hodgkin	7
		M. Besnier-Boeck-Schaumann (Sarkoidose)	3
Kardio-vaskuläre Erkrankungen	43	Unkomplizierte Aortitis	5
		Große A. pulmonalis	6
		Aneuryma der Aorta	11
		Einfache Elongation der Aorta (déroulement)	6
		Andere Anomalien	16
Veränderungen an Lunge und Ösophagus, Mediastinitis	28	Tuberkulose	15
		Silikose	3
		Ösophagustumoren	6
		Syphilis	1
		Pleuritis	2
		Virusinfektion	1
Verschiedenes	33		
Mißerfolge	14		

A. pulmonalis trennte; auf den seitlichen Aufnahmen hingegen war das helle Luftfenster, das normalerweise diese beiden Gefäße trennt, geschlossen.

Durch die Luftfüllung des Mediastinums konnten mehrere Fälle von Elongation (déroulement) der Aorta, die Ektasien zum Verwechseln ähnlich sehen, eindeutig erkannt werden. Bei wirklichen Ektasien der Aorta ist eine differenzierte Untersuchung durch den sub- und retroxiphoidalen Weg besonders leicht möglich. Indem sich hierbei die Konturen der Aorta besser darstellen, können fusiforme von sackförmigen Erweiterungen unterschieden werden; auch ist das Volumen und die Begrenzung der Ektasie besser erkennbar, außerdem kann das gleichzeitige Vorhandensein einer Mediastinitis abgeklärt werden. Allein auf Grund der Mediastinographie, d. h. ohne Angiographie, konnte bei einem unserer Kranken mit hochgradigem Aneurysma der Aorta descendens thoracalis die Indikation zur operativen Behandlung gestellt werden, da die Ruptur unmittelbar drohte.

In einem anderen Fall projizierte sich eine Verschattung in den Aortenknopf. Auf Grund der a.p.- und seitlichen Aufnahme wurde sie als voluminöse Drüse gedeutet. Nach Lufteinblasung traten jedoch die Konturen der Aorta ausgezeichnet hervor; es handelte sich um eine breite Aorta.

Bei Perikarditiden können durch die Luftfüllung pleuroperikardiale Verwachsungen eindeutig in ihrem Ausmaß abgegrenzt werden, denn die Luft umfließt nicht, wie normalerweise, das ganze Perikard an den Herzflächen.

Ad 3: Die größte Bedeutung des Pneumomediastinums liegt zweifellos bei den **Mediastinaltumoren.** Wenn selbstverständlich eine sichere ätiologische Diagnose unmöglich ist, so erweitert sie doch in vielen Fällen eindeutig die röntgenologische Morphologie und ist in der Lage, gar nicht so selten die Operabilität mitzubestimmen.

Bei den intrathorakalen Strumen begrenzt die Luft die lateralen Flächen der Verschattung, wobei die rechte Seite besser hervortritt als die linke, die sich manchmal in der Aufhellung der Trachea hineinprojiziert; neben der Identifikation des Stieles kann auch seine Länge abgeschätzt werden. Höckrige Beschaffenheit der Oberfläche muß sehr an maligne Entartung denken lassen. Ein kontinuierlicher Luftsaum an den lateralen Flächen der Struma läßt eine technisch einfache chirurgische Exstirpation annehmen.

Dieselben Aussagen über Sitz, Morphologie, Verwachsungen mit Nachbarorganen erhält man auch bei heteroplastischen Dysembryomen (Teratome und Dermoide) oder bei serösen Zysten.

Sehr wertvoll ist die Luft-Mediastinographie bei Myasthenien und Thymustumoren. Die Thymustumoren sind bekanntlich wenig schattengebend und bleiben deshalb oft unsichtbar auf Röntgenbildern in zwei Ebenen. Erst nach Luftfüllung des Mediastinums werden sie sichtbar, da jetzt genügend Kontrast vorhanden ist. Sie erscheinen dann in Form einer Banane, einer Keule oder eines Glockenschwengels oder als großer infantiler Thymus. (Wie aus der Tab. 1 hervorgeht, haben wir so 44 Thymustumoren nachweisen können.)

Auch beim **Lungenkrebs** kann die Anlage eines Pneumomediastinums in vielerlei Hinsicht nützlich sein: So gibt schon die Höhe des nötigen Insufflationsdruckes einen Hinweis auf die Durchgängigkeit des Mediastinums, d. h., wenn die Luft sehr langsam und nur unter starkem Druck (25—30 cm H_2O) einfließt, muß an das Vorliegen von Verwachsungen gedacht werden. Bei der Atelektase eines Lungenlappens wird verhältnismäßig oft eine elektive Luftansammlung zwischen dem atelektatischen Lappen und dem Mediastinum gefunden, und zwar besonders im Bereich der Oberlappen. Diese erscheinen dann nach außen verzogen, von der Trachea durch einen Luftsaum getrennt.

Mediastinale Drüsenvergrößerungen kommen nach Lufteinblasung besonders gut zur Darstellung; so kann man häufig eine Luftschicht zwischen Drüse und Nachbarorgan, wie Luftröhre oder Ösophagus, beobachten. — Die isolierte Darstellung des Azygos-Lymphknotens und des Rekurrens-Lymphknotens (im inter-aorta-pulmonalen hellen Luftfenster gelegen) kann nur nach mediastinaler Luftfüllung erfolgen; gelingt sie, so ist ein operativer Eingriff nur sehr beschränkt indiziert. Was die mediastinalen Adhärenzen beim Lungenkrebs allgemein gesagt betrifft, so lassen sich nur aus dem Studium sämtlicher Schichtaufnahmen richtige Schlußfolgerungen ziehen; eine einzelne Schicht ist unzureichend. Der histologische Typ des Bronchialkrebses erlaubt kaum eine Aussage über eine gute oder schlechte Luftdurchgängigkeit des Mediastinums.

Um zu sehen, wie groß die Aussagekraft des Pneumomediastinums beim Lungenkrebs ist, haben wir die Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchungen mit den Feststellungen des Chirurgen bei den ersten 59 Fällen unserer Serie verglichen. Das Resultat ist in der Tab. 2 wiedergegeben.

Tabelle 2:

Vergleich mediastinographischer und chirurgischer Untersuchungsbefunde beim primären Lungenkrebs (59 Fälle)

Sitz des Krebses	Zahl der Fälle	Ergebnisse der Mediastinographie		Zahl der operierten Fälle	Vergleich röntgenologischer und anatomischer Befunde		
		Totale oder fast vollkommene Permeabilität	Undurchlässigkeit oder ausgedehnte Verwachsungen		Vollkommene Übereinstimmung	Mittlere Übereinstimmung	Fehlbeurteilung
Linker Oberlappen	11	5	6	4	3	1	—
Rechter Oberlappen	10	3	7	1	—	—	1
Linke Hilusregion	13	6	7	4	2	—	2
Rechte Hilusregion	13	3	10	3	2	—	1
Linker Unterlappen	2	1	1	2	1	1	—
Rechter Unterlappen	10	3	7	3	3	—	—
Insges.	59	21	38	17	11	2	4

Einige wichtige Feststellungen bei diesen Untersuchungen seien herausgestellt:

1. Wenn der Bronchialkrebs noch keine Metastasen gesetzt hat, und auch keine allgemeine chirurgische Kontraindikation besteht und dabei das Mediastinum sehr gut luftdurchlässig ist, d. h. keine Adhärenzen vorhanden sind, dann sollte die Probethorakotomie durchgeführt werden.

2. Andererseits sollte man von jeglichem chirurgischen Eingriff absehen, wenn Metastasen bestehen, ausgeprägte mediastinale Drüsenvergrößerungen sichtbar sind, die Gegenseite befallen ist und zudem die Mediastinographie einen mediastinalen Block mit vollkommener Undurchlässigkeit des Mediastinums für Luft ergeben hat.

3. Die Problematik liegt zwischen den beiden skizzierten Extremen, aber auch hier ist das Pneumomediastinum nur eine ergänzende diagnostische Methode unter der Vielzahl präoperativer Untersuchungen. Wenn die mediastinalen Verwachsungen nur begrenzt sind, eine einzige interbronchiale Lymphdrüsengruppe befallen ist, dann kann die Probethorakotomie erfolgen. — Ist jedoch die Luftdurchgängigkeit stark eingeschränkt und eine paratracheale Drüsenvergrößerung vorhanden, so ist es besser, keinen chirurgischen Eingriff durchführen zu lassen, da die Spätprognose solcher chirurgisch behandelter Fälle schlecht ist.

Abschließend läßt sich sagen, daß das künstliche Pneumomediastinum ausschließlich als zusätzliche radiologische Methode aufgefaßt werden muß. Es wäre deshalb falsch, allein aus den festgestellten Drüsenvergrößerungen einen entzündlichen oder malignen Charakter ableiten zu wollen.

Schrifttum: Bariéty, M. u. Coury, Ch.: Anomalien des Thymus und Thymus-Tumoren. Vortrag Internat. Kongress Am. Coll. Chest. Phys., Köln, 1956. — Bariéty, M.: Luftmediastinographie; in „Pariser Univ.-Woche in München", Herausg. Marchionini-Sarrailh-Trummert, Werk-Verlag München-Gräfelfing, 1956. — Bariéty, M. u. Coury, Ch.: Le Médiastin et sa Pathologie, Masson et Cie., Paris, 1958.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. M. Bariéty, Dr. med. Ch. Coury, Prof. agrégé, und Dr. J. L. Gimbert, Chef de Lab.; Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, Paris.

DK 616.27 - 072.3

Der Herzinfarkt in amerikanischer Sicht

von SAUL RITTER und ALFRED HAAS

Zusammenfassung: 1. Koronarthrombose, Myokardinfarkt sollten im allgemeinen nur als eine lokale Komplikation allgemeiner Atheromatose beurteilt werden. Wenn der Patient eine akute Attacke überlebt, bleibt er verwundbar. Weitere Thrombose, Fortschreiten der atheromatösen Prozesse können zu komplettem arteriellem Verschluß führen, mit dem Endresultat von degenerativen Myokardosen und akutem Herzversagen.

2. „Koronarerkrankung" ist die Ursache von 1017 der 2564 Todesfälle bei Ärzten, deren Todesursachen in dem Journal der American Medical Association während des Jahres gegeben waren.

3. Die Ursache von Koronarthrombose und Koronarsklerose ist noch unbekannt.

4. Die Prognose für einen Patienten mit Koronarerkrankung bleibt ungewiß, weil es noch nicht klinisch möglich ist die Ausdehnung und das Fortschreiten der zugrunde liegenden Atheromatose der Herzgefäße zu bestimmen.

5. Unter Berücksichtigung des Grundleidens, progressiver koronarer Atherosklerosis, müssen wir sagen, daß heute noch kein chirurgischer Eingriff im akuten Infarkt oder bei Koronar-Insuffizienz empfohlen werden kann.

Summary: 1) Coronary thrombosis, myocard infarct should in general be regarded as a local complication only of a general atheromatosis. If the patient survives an acute attack, he remains vulnerable. Further thromboses, progressing of the atheromatous processes may lead to complete arterial blocking, with the final result of degenerative myocardoses and acute heart failure.

2) "Coronary disease" is the cause of 1,017 out of 2,564 deaths of doctors whose death causes were mentioned through the year in the Journal of the American Medical Association.

3) The cause for coronary thrombosis and coronary sclerosis is still unknown.

4) The prognosis for a patient with coronary disease remains uncertain because it is not yet possible clinically to determine the extent and the progress of the basic atheromatosis of the heart vessels.

5) Considering the basic illness, namely progressive coronary atherosclerosis, we must say that at this time, surgical intervention cannot be recommended as yet, in acute infarct or in coronary insufficiency.

Résumé: 1. La thrombose coronarienne et l'infarctus du myocarde ne devraient, en général, être considérés que comme une complication locale d'une athéromatose générale. Si le malade survit à une crise aiguë, il demeure vulnérable. Une nouvelle thrombose, l'évolution des processus athéromateux peuvent aboutir à l'obturation complète de l'artère avec, pour résultat final, des myocardoses dégénérescentes et une déchéance cardiaque aiguë.

2. Une «affection coronarienne» est la cause de 1017 des 2564 décès de médecins, dont la cause de la mort avait été indiquée au cours de l'année dans le Journal de l'American Medical Association.

3. La cause de la thrombose coronarienne et de la sclérose coronarienne est encore inconnue.

4. Le pronostic pour un malade atteint d'une affection coronarienne demeure incertain, puisqu'il n'est pas encore cliniquement possible de déterminer l'extension et l'évolution de l'athéromatose originelle des vaisseaux cardiaques.

5. Compte tenu de la maladie de base, l'athérosclérose coronarienne progressive, il convient de dire qu'il est encore impossible à l'heure actuelle de recommander une intervention chirurgicale dans le cas d'un infarctus aigu ou d'une insuffisance coronarienne.

Der Herzinfarkt sollte als eine lokale Komplikation allgemeiner Atherosklerose betrachtet werden. Es erscheint gewöhnlich im Gefolge allgemeiner atherosklerotischer Erkrankung. Der Verschluß des Hauptastes einer Koronararterie pflegt zu einem ausgedehnten Infarkt des Herzmuskelgewebes zu führen. Solche Patienten sterben häufig in der Attacke unter Entwicklung von ventrikulärer Fibrillation an einer Embolie oder an akutem Herzstillstand. Erfolgt nur der Verschluß eines kleinen Astes, so sterben gewöhnlich die Patienten nicht in der Attacke, weil der Infarkt eben klein ist.

Die Tagespresse sowohl wie die Magazine haben in den letzten Jahren der Erkrankung der Koronararterien weiten Raum gegeben, besonders seit der amerikanische Präsident, General *Eisenhower*, einen Herzinfarkt erlitt. Viele medizinische Behauptungen, mit denen man einverstanden sein kann oder nicht, über die Möglichkeit der Erholung und der vollkommenen Rehabilitation, hat man lesen können.

Die Ärzte haben ein doppeltes Interesse an dieser Erkrankung **als Todesursache,** einmal, weil sie häufig dazu berufen sind, diese Krankheit zu behandeln, zweitens, weil sie selbst davon häufig befallen werden.

Zunächst **über den ärztlichen Stand und seine Erkrankungshäufigkeit in den USA:** Bis zum Jahre 1950 wurden die Todesursachen der amerikanischen Ärzte alljährlich als Leitartikel in dem Journal der „American Medical Association" bekanntgegeben. Die letzte derartige Zusammenstellung erschien am 21. Januar 1950. In den letzten zehn Jahren ist kein solcher Bericht mehr als Leitartikel erschienen.

Wir haben die Mortalitätsstatistik der amerikanischen Ärzte nach der Totenliste studiert, die jede Woche in dem o.a. Journal veröffentlicht wird, und haben das Jahr 1955 als Stichjahr genommen.

Die Statistik stellt die Gesamttodesfälle der Mitglieder der amerikanischen ärztlichen Standesvereinigung dar, und nicht die wirkliche Zahl aller in dieser Zeit verstorbenen Ärzte. Einige Todesfälle waren in den Spätmonaten 1954 und andere waren im Beginn des Jahres 1955. Das gleicht sich dadurch aus, daß einige Todesfälle vom Ende 1955 erst in der Liste von anfangs 1956 erscheinen.

Erfaßt sind die Todesfälle, die in der Zeitschrift während der 12 Monate des Jahres 1955 angezeigt wurden. Berücksichtigt sind hier alle Verluste durch Herzkrankheit, besonders solche, die an Koronarthrombose erlagen. (Andere Todesursachen sollen hier nicht berücksichtigt werden.)

James Watts (35) sagt, daß „Atherosklerosis mit Herzattacke für 25% von allen Todesfällen in den Vereinigten Staaten verantwortlich ist".

Unsere Statistik beweist, daß die Sterblichkeit der Ärzte durch Koronarthrombose, Koronarverschluß und Myokardinfarkt 39% beträgt; eine Zahl, die über dem Durchschnitt für die USA-Gesamtbevölkerung (25%) liegt. (Dieser Anteil der Ärzte an der Koronarsterblichkeit ist wahrscheinlich sogar größer als wir hier annehmen, weil ein Sechstel von allen

Tabelle 1
Todesfälle von US-Ärzten durch Koronarerkrankung
Im Jahre 1955 Todesfälle mit Diagnose 2564 (insges. 3088)

Todesfälle durch Koronarthrombose:	
Okklusion und Myokardinfarkt	680
Arteriosklerose der Kranzarterien	25
Erkrankung der Kranzarterien	78
Insuffizienz der Kranzarterien	7
Embolie der Kranzarterien	2
Angina pectoris	3
Akute „Herzattacke"	95
Atherosklerotische Herzerkrankung	127
	1017 Fälle

Summe = 39% von allen ärztlichen Todesfällen mit bekannter Diagnose.

Todesfällen ohne Diagnose mitgeteilt ist. Unsere Berechnung würde daher etwa 39% ergeben.)

Die Bedeutung der relativ großen Zahl von Herztodesfällen amerikanischer Ärzte kann nicht unterschätzt werden. Trotz der bedeutsamen Fortschritte in der Kenntnis der allgemeinen Pathologie, der pathologischen Anatomie und Physiologie der Koronarerkrankung, bleibt die Ursache für Arteriosklerose und Atheromatose unbekannt (3, 8). *Karsner* (19) sagt, „daß die pathologische Anatomie der Koronarsklerose gut bekannt ist, aber das Problem des Ursprungs und der Ursache wartet auf Lösung".

Anitchkov (2) konnte das typische Bild der Atherosklerosis bei Kaninchen hervorrufen, indem er sie mit einer Lösung von Cholesterin in vegetabilischem Öl fütterte. Er nimmt an, daß die so entstandenen Läsionen typisch menschlicher Arteriosklerose entsprechen. *Leary* (20) glaubt, daß menschliche Atheromatose durch Störung im Cholesterin-Stoffwechsel bedingt ist und daß diese Erkrankung als Stoffwechselerkrankung aufgefaßt werden sollte.

Erdheim, Wien, Pathologe am Jubiläums-Spital, konnte nach dem ersten Weltkrieg seinen Studenten und seinen ärztlichen Besuchern eine Gruppe von Präparaten des Herzens und anderer Eingeweide zeigen, in denen er entweder keine oder nur Spuren von Atheromatose fand. Er zog den Schluß, daß der während der Kriegszeit beobachtete Rückgang dieser Gefäßerkrankung auf die Unterernährung zurückzuführen sei. — Die gleiche Beobachtung wurde von Pathologen der amerikanischen Armee im Korea-Krieg an Koreanern gemacht.

Thrombose der Koronararterien und Myokardinfarkt sollten — wie gesagt — nur als eine lokale Komplikation allgemeiner Atheromatose aufgefaßt werden. Wenn der Patient den akuten Anfall überlebt, geht der zugrunde liegende degenerative Arterienprozeß weiter. *White* (36) sagt, „daß, was gewöhnlich mit der Diagnose einer Koronarthrombose als akute Erkrankung bezeichnet wird, in Wirklichkeit ein Myokardinfarkt ist".

Große Wichtigkeit hat man der Ausheilung des Myokardinfarktes zugeschrieben, als **Index für die Erholungsfähigkeit nach Infarkt.** Wir wissen, daß die pathologische Läsion eine Zone von Ischämie des Herzmuskels darstellt; es kommt zur Nekrose des Herzmuskels durch thrombotischen Gefäßverschluß. Die Thrombose erfolgt gewöhnlich, nachdem vorher schon eine Verengerung des betreffenden Koronargefäßes bestanden hat. Aber auch die Verengerung an sich kann durch ungenügende Blutzufuhr ohne Thrombose zu einem ischämischen Infarkt führen (5, 7). Dieser mag klein oder groß sein; es hängt ganz davon ab, wie groß der Bezirk des Myokards ist, den diese Arterie ernährte. Es liegt auf der Hand, daß große Infarkte schnell zum Tode führen können.

Wenn der Patient mit dem Leben davonkommt, wird der Infarkt zuerst weich und in wenigen Tagen von polymorphkernigen weißen Blutkörperchen besiedelt. Nach einigen Wochen werden diese Leukozyten durch Makrophagen ersetzt, die das nekrotische Material aufsaugen. Dann erfolgt eine Proliferation junger feiner Kapillaren, ein Wachstum von Fibroblasten, die den Herd vaskularisieren und die Narbe vorbereiten. In der dritten Woche gewöhnlich wird Kollagen gebildet, aber erst nach einigen Monaten ist der völlige Ersatz durch festes fibröses Gewebe erzielt (7, 17).

Dringt die ischämische Nekrose bis zur Herzoberfläche, kommt es zu fibrinöser Perikarditis. Wird umgekehrt das Endokard befallen, so werden Thromben auf der Infarktoberfläche der Herzkammer niedergeschlagen und es kann so zur Embolie als einen Folgezustand des Koronarinfarktes kommen. Diese Thrombenbildung auf dem Endokard kann sowohl durch einen frischen Infarkt bedingt sein, kommt aber auch bei alten Narben vor (36). Hypertrophie schon bestehender kleiner Gefäße zwischen den Koronararterien führt zu einer besseren kollateralen Durchblutung, epikardial sowohl als auch subendokardial. — Solche Arterien stellen eine Verbindung mit den Ästen der nicht betroffenen benachbarten Koronararterien her und führen so zu einer sehr notwendigen Verbesserung der Durchblutung des Narbendistriktes (6, 16, 28) (Abb. 1)*). Führt die Arteriosklerose zu einer allmählichen Verengung der Koronararterie, so wird dadurch das kollaterale Netz im Myokard mit Hilfe weniger oder nicht befallener Arterienäste angeregt. Diese Äste hypertrophieren in Weite und Funktion. Diese Reaktion erfolgt unter Perikard und Endokard. Durch Vermittlung des interventrikulären Septums (16) kommt es auch zu Gefäßanastomosen zwischen den rechten und den linken Kranzgefäßen. Manchmal führt die arteriosklerotische Verengung der Gefäße progressiv zur Verengerung großkalibriger Gefäße oder von Endarterien, damit zu ausgedehnter Fibrose des Hersmuskels und akutem Herzversagen.

Wenn der Infarkt heilt, so führt das nicht zur Restitutio ad integrum. Die nach dem Infarkt entstehende Narbe ist unelastisch, sie stellt ein Element der Schwäche im Muskelapparat des Herzens dar. Die Grundkrankheit geht weiter, langsam, wenn der Patient die ärztlichen Anweisungen verständig befolgt, schneller, wenn er unvernünftig ist. Der Charakter der Grundkrankheit bleibt progressiv, degenerativ, allmählich erfolgt Verengerung der arteriellen Gefäße; die Disposition zu ferneren Thrombosen und sklerotischer Verengung dauert an. Fibrose des Myokards, Herzversagen und plötzlicher Herztod bleiben das Menetekel (7, 7, 19) (Abb. 2).

Abbildungen 3 und 4 zeigen, wie die narbig geschwächte Wand sich ausbuchtet, ein ventrikuläres Aneurysma sich bildet, wenn dieses platzt, stirbt der Patient an Herztamponade (7, 12). Selten werden solche Fälle operiert, einige wenige sind gerettet worden. — Sterben die Patienten sofort nach der Koronarthrombose, bevor die Nekrose einsetzt, so muß dies durch den funktionellen Ausfall eines weiten Muskelbezirks erklärt werden, der genügend Herzfunktion nicht mehr erlaubt (5).

Louis Gross (16) veröffentlichte 1921 eine Monographie über die Blutversorgung des Herzens ("Blood Supply to the Heart"). Er injizierte die Herzgefäße unter Druck mit einem Barium-Gelatine-Medium, das auch Röntgenstudien möglich machte. Die Verteilung der Koronararterien wurde bei dieser Methode sehr schön sichtbar. Er benützte auch das sogenannte Aufhellungs-(„Clearing")-Verfahren und machte dadurch die eingespritzten Gefäße sichtbar. Seine Studien umfaßten alle Altersgruppen. Er kam schließlich zu dem Schluß, daß die Koronararterien beim normalen menschlichen Herzen sich allmählich entwickeln, an Größe und Zahl zunehmen, von der Geburt bis zur dritten Lebensdekade. Danach kommt es zu progressiver Verengerung der Koronararterien bei dem gewöhnlichen Ablauf des Lebens, mit jeder Dekade mehr. Dieser progressive Prozeß wird beschleunigt durch Arteriosklerose, die selbst in einem frühen Alter möglich ist (15) (Abb. 5 u. 6).

Im Jahre 1927 berichteten *Ritter, Gross* und *Kugel* ihre Beobachtungen über „Blutgefäße in den Klappen normaler Herzen" (25, 26). Diese Beobachtungen waren das Resultat der Untersuchungen von 700 menschlichen Herzen, die mit dem Injektionsverfahren studiert wurden. Nicht alle untersuchten Präparate wurden für diese Veröffent-

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1468.

lichung benützt. Einige von diesen Präparaten, mit vorgeschrittener Koronarerkrankung: zwei davon mit Aneurysma der linken Herzkammer, sind in unserem Artikel verwertet (Abb. 2, 3 u. 4).

Johannes Gaubius von Amsterdam (13) war der erste Forscher, der im Jahre 1645 die Verteilung der Koronararterien an Leichenherzen durch Injektionen mit Wachs zeigte. Die Leichenherzen wurden in einer Balsammischung gehärtet. Auf diese Weise konnte er den gesamten Koronarkreislauf demonstrieren, mit all den anastomotischen Verbindungen zwischen der rechten und linken Koronararterie, genau so wie wir heute den Koronarkreislauf kennen (Abb. 7). Er machte auch besonders auf die Äste der linken sowohl wie der rechten Koronararterie aufmerksam, welche die Vorhöfe des Herzens versorgen. Seine Arbeit wurde viel wissenschaftlich diskutiert und besonders in die Öffentlichkeit gebracht durch den berühmten *Frederik Ruysch* (3). *Ruysch* zitierte auch frühere Leichenbeobachtungen über Erkrankung der Koronargefäße, die schon von *Vesalius* und auch *Fallopius* im 16. Jahrhundert gemacht worden waren. Mit derselben Methode studierten *Spalteholz* (32), *Hinmann, Norrision u. a.* (17). *Schlesinger* (28), *Blumgart, Schlesinger* u. *Davis* (6) den Koronarkreislauf. *Blumgart und seine Mitarbeiter* benützen eine Bleiagarmischung, wie sie heute üblich ist, um den Koronarkreislauf anatomisch und röntgenologisch zu demonstrieren und zeigten den normalen Kreislauf sowie Läsionen der Gefäße.

Schlesinger (29) wies in einer wichtigen Studie auf die vielen Variationen der Anatomie des Koronarsystems hin. All die verschiedenen Spielarten der Koronarversorgung teilte er schließlich in d r e i anatomische Gruppen ein, die klinisch, funktionell und prognostisch bedeutsam sind. Er untersuchte 125 Leichenherzen und fand, daß in 48% die rechte Koronararterie die stärkere ist, die Hauptarterie in der Versorgung des ganzen Herzens. Diese 1. Gruppe nannte er „die intermediäre bei der Verwüstung der Koronarsklerose". Die 2. Gruppe kommt ungefähr in 34% vor und zeigt eine ziemlich gleichmäßige Versorgung sowohl durch die rechte wie die linke Koronararterie. Diese Herzen leiden am wenigsten durch den Effekt einer Koronarsklerose. Schließlich enthält die Gruppe 3 die restierenden 18%; in diesen Fällen ist die linke Koronararterie Versorgerin des Herzens. Diese Patienten sind am meisten empfindlich, wenn das Herz von Arteriosklerose befallen wird.

Trotz der großen Fortschritte der Elektrokardiographie können wir durch diese noch nicht die Art des Koronarkreislaufes bzw. die *Schlesinger*sche Gruppe bestimmen. *Wolferth* (38) sagt, „daß wir unser Ziel nicht erreicht haben, das Vorhandensein einer Herzmuskelschädigung auszuschließen; besonders schwierig und stumm sind die hinteren und seitlichen Teile des linken Ventrikels".

„A r t e r i e n v e r k a l k u n g" ist eine biologische degenerative Erkrankung, die für die menschliche Spezies charakteristisch ist, zu der es gewöhnlich nach den Jahren der Reife kommt, wenn die absteigende Kurve des Lebens einsetzt.

Die Ausdrücke „Arteriosklerose und Atheromatose" werden in der Sprache des Pathologen gewöhnlich benützt, als bedeuteten sie das gleiche. A r t e r i o s k l e r o s e wird also für zwei pathogenetisch verschiedene Prozesse gebraucht. Der Begriff Arteriosklerose besagt eigentlich, daß diese Veränderung als Resultat der Anforderung und der Strapazen des Lebens zu einer Verhärtung, einem Elastizitätsverlust der Gefäße führt. (Auch die Venen sind davon befallen — Phlebosklerose). Bei dieser Form wird die elastische Membrane der Arterie verdickt, verdoppelt und endlich in Lamellen auseinandergetrieben. Diese kolloid-elastische Substanz degeneriert schließlich zu hyaliner Fibrose. Gleichzeitig kommt es zur Verdickung der Intima, zu einer beträchtlichen Verengerung des Lumens, neben einer Verlängerung des Gefäßes.

A t h e r o m a t o s e wird im strikten Sinne für gewöhnlich als davon verschiedener Prozeß angesehen. Die Atheromatose ist bedingt durch einen fehlerhaften Stoffwechsel der Lipoide, bei dem es zu Ablagerung von Lipoidmolekülen in die Subintima und Intima kommt; gleichzeitig kommt es zu einer Imbibition mit dieser Substanz. Es kommt zu einer Verbindung der Lipoide mit dem Kalzium. Es ist bis jetzt unbekannt, ob der arteriosklerotische und der atheromatöse degenerative Prozeß unabhängig oder gewöhnlich zusammen vorkommen. Jedenfalls unterliegen nicht immer alle Arterien des Körpers und der Eingeweide diesem pathologischen Prozeß zu gleicher Zeit (3, 8, 24, 34) (Abb. 8 u. Abb. 9).

Atheromatose wurde experimentell erzeugt, wie oben erwähnt durch Fütterung von Lipiden an Kaninchen. Die Lipide waren in Öl gelöst. Mikroskopisch sind die erzeugten Läsionen vollkommen identisch mit der menschlichen Atheromatose. Wir wissen heute noch nicht, ob wirklich durch übermäßigen Genuß lipider Nahrung dieser Prozeß entsteht oder ob es durch Entstehung eines zu großen Gehaltes an Cholesterol des Blutes zu dieser Stoffwechselkrankheit kommen kann (2, 20).

Gofmann u. Mitarb. beweisen (oder wenigstens versuchten, den Beweis zu erbringen), daß eine nahe Beziehung zwischen Störung in dem Transport der Serumlipoide im Blut und der Entstehung der Atheromatose besteht. Sie benützen eine Zentrifugen-Methode, die eine physikalische Differenzierung erreicht. Damit bestimmt man, welche Art von Molekülen sedimentiert, was auf der Oberfläche schwimmt und was in der Zwischenschicht nachweisbar ist. So gelang es ihnen, ungefähr zehn verschiedene Lipoide zu differenzieren, die eine verschiedene molekulare Dichtigkeit besitzen. Sie bezeichneten diese Moleküle als solche niederer und hoher Dichtigkeit. Sie nehmen an, daß solche zusammengesetzte Molekühle SF 10—30 und solche höherer Konzentration eine bestimmte Beziehung sowohl experimentell wie klinisch zu der progressiven Atheromatose haben. Ihre Ergebnisse stützen sich auf Experimente mit Kaninchen und auf klinische Beobachtung von Patientenserum. Sie behaupten, daß die Lipoidmoleküle geringer Dichtigkeit, z. B. SF 6 oder weniger, wahrscheinlich keine Atherom produzierenden Eigenschaften haben.

Bei Patienten, die einen Myokardinfarkt, „Angina pectoris", hohen Blutdruck, Zuckerkrankheit und andere Lipoid-Anomalien haben, konnten sie zeigen, daß ein bedeutend höherer Gehalt von großen Lipidmolekülen im Blutserum besteht. Jedes Lipidmolekül besteht aus einer Komponente Cholesterol und Cholesterolester.

Gofmann u. Mitarb. erklären andererseits kategorisch, daß die gewöhnlichen klinischen Bestimmungen des Cholesterins im Blut keine Rückschlüsse auf die Höhe des Lipoids im Blut und auf das Stadium der Atheromatose erlauben (14). Im Jahre 1953 erklärten sie (15), daß darüber kein Zweifel bestehen kann, daß eine Beziehung zwischen Erhöhung des Spiegels bestimmter Lipide im Blutserum und beschleunigtem Ablauf von Gefäßerkrankung des Herzens besteht. Gleichzeitig erklärten sie, daß der Grad der Atheromatose der Herzgefäße abhängig ist von einem Lokalfaktor in der Wand der Arterien und von einem allgemeinen Faktor, der bestimmt ist von der Beschaffenheit des zirkulierenden Blutes. Cholesterin, Cholesterinester, Phosphorlipide und natürliches Fett zirkulieren nicht als solche im Blut, sondern sind an große Moleküle gebunden.

Während der letzten Jahre sind Berichte über Fälle erschienen, nach denen bei B e h a n d l u n g m i t K o r t i k o t r o p i n , Cortison etc. (9, 10, 31) eine Übergerinnbarkeit des Blutes entstand und embolische Phänomene ausgelöst wurden. *Adlersberg u. Mitarb.* (1) haben in letzter Zeit vier solche Fälle mitgeteilt. Diese Patienten litten vorher an Hypercholesterinämie. Sie entwickelten eine Übergerinnbarkeit des Blutes und infolgedessen eine Thrombose der Kranzarterien. *Adlersberg* u. a. nehmen an, daß die Übergerinnbarkeit des Blutes durch die Anwendung der Kortikosteroide bedingt war.

Die obigen Beobachtungen von Übergerinnbarkeit und Thromboembolie als Komplikationen nach Cortisonbehandlung mögen neues Licht auf die Ursache der spontanen Erkrankung der Koronararterien werfen. Im Jahre 1946 beobachtet *Selye* (30) eine beschleunigte Gerinnbarkeit des Blutes in der von ihm studierten „Stress-Reaktion", sowohl nach Trauma als auch nach Operation. Er nahm damals schon als Ursache dieses Phänomens hormonale Beeinflussung des Blutes als Folge der Körperreaktion zu „stress" an.

Jorpes u. a. (18), *Zollinger* (39), *Martin, Roka* (21) und *Studer* (33) haben in letzter Zeit berichtet, daß die M a s t z e l l e n des Blutes eine wichtige Rolle in dem Freiwerden des „Antikoagulations-Hormons" Heparin spielen. Die Mastzellen sind Produkte des retikuloendothelialen Systems in Lunge, Milz, Leber und Knochenmark. Sie enthalten und stapeln Heparin in ihren Granula. Unter Berücksichtigung der Berichte über zunehmende Gerinnbarkeit des Blutes, thrombotische und embolische Komplikationen nach Kortikosteroid-Behandlung, kann man eine hormonale Gleichgewichtsstörung als einen wichtigen ursächlichen Faktor spontaner Thrombosen bei Koronarerkrankung der Arterien annehmen. Vielleicht üben die Kortikosteroid-Hormone einen hemmenden Effekt auf die zirkulierenden Mastzellen aus und verhüten so genügend Versorgung des Blutes mit Heparin?

Die optimistischen, klinischen Berichte über die Genesung und Rehabilitation von Patienten nach organischer Koronarerkrankung mit Herzinfarkt (22, 23, 27) vergessen, daß dieses Krankheitsbild nur ein Teil der zugrunde liegenden degenerativen A l l g e m e i n erkrankung der Blutgefäße ist. Koronarthrombose ist nur ein unangenehmes Ereignis im Fortschritt der degenerativen Arterienerkrankung. Sie verursacht eine allmähliche fortschreitende Verengerung der Koronararterien, eine Prädisposition zu weiterer Thrombose oder Verschluß der Arterien durch den sklerosierenden Prozeß mit dem Resultat der Muskeldegeneration, der Muskelfibrose, Versagen des Herzens und plötzlichem „Herztod" (Abb. 2 u. 4).

Die Ausdehnung des Myokardinfarktes hängt — wie schon oben betont — von der Größe der thrombosierten Koronararterie ab resp. der befallenen Äste. Auch wenn die Episode der Koronarthrombose mild verläuft, so bleibt sie doch eine Äußerung der Grundkrankheit.

Anscheinend wohl erholte Patienten sollten nicht dazu veranlaßt werden, zu ihrer früheren Tätigkeit zurückzukehren, besonders wenn diese mit „stress", Spannung, schwierigen Situationen, ständigem Druck, viel Sorge verbunden ist. Ein baldiger Rückfall war nicht selten die Folge eines solchen fehlenden ärztlichen Rates.

Was die k l i n i s c h e P r o g n o s e der Koronarthrombose und -infarkt betrifft, so bleibt sie immer unsicher. Obwohl nach einem Herzinfarkt Patienten in relativer Gesundheit für Jahrzehnte gelebt haben, so bleiben solche Fälle doch eine Minorität und wir haben kein Mittel, eine definitive Prognose zu geben.

Die Mortalitätsstatistik in den Vereinigten Staaten zeigt die Koronarthrombose als Ursache des Todes in 25% aller Fälle der Gesamtbevölkerung (35).

Schlesingers drei Gruppen mit der verschiedenen Anatomie der Koronararterien und höheren Verwundbarkeit bei bestimmter Anordnung dieser Gefäße hat sicher klinische Bedeutung. „Wenn wir imstande wären", so sagt *Schlesinger* (29), „diese Gefäßanordnung am lebenden Patienten zu bestimmen, so hätten wir einen wichtigen Punkt für die Prognose. Leider sind wir nicht dazu imstande, dies definitiv zu erreichen".

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verff.: Dres. med. S. R i t t e r u. A. H a a s , 143, East 88th Street, New York 28, N. Y.

DK 616.127 - 005.8 (73)

Aus der Medizinischen Abteilung des öffentl. Krankenhauses Cles (Trient/Italien) (Chefarzt: Dr. med. *Anton von Lutterotti*)

Die akuten zerebralen Durchblutungsstörungen und ihre Zusammenhänge in neuer Sicht

von A. VON LUTTEROTTI

Zusammenfassung: An Hand eines Schemas werden Ursachen und Zusammenhänge akuter Gefäßprozesse des Gehirns nach dem heutigen Stand der Forschung erläutert, wobei von klinischen Gesichtspunkten ausgegangen und der sichtbare Funktionsausfall in die Mitte gestellt wird, um den sich die intra- und extrazerebralen Ursachen mit ihren gegenseitigen Wechselbeziehungen gruppieren. Es wird darauf hingewiesen, daß die Diagnose am Krankenbett mehr den funktionell-dynamischen Gefäßvorgang — also z. B. Gefäßruptur, Gefäßverschluß, Gefäßinsuffizienz — ausdrücken soll, während die Diagnose eines Blutungsherdes oder eines Erweichungsherdes dem Pathologen vorbehalten bleibt.

Summary: Based on a diagram, causes and connections of acute vessel processes of the brain are explained according to the current position of research. In this connection, a start was made from clinical viewpoints, and the visible functional deficiency was emphasized around which the intracerebral and extracerebral causes with their mutual correlations are grouped. It is pointed out that the diagnosis at the sick-bed should place emphasis on the functional-dynamic vessel process — in other words, vessel rupture, vessel blocking, vessel insufficiency, for example whereas the diagnosis of a bleeding focus or a focus of softening should be reserved for the pathologist.

Résumé: L'auteur, à l'aide d'un schéma, explique et commente les causes et relations des processus vasculaires aigus du cerveau suivant l'état actuel de la recherche en partant de points de vue cliniques et en situant la déficience fonctionnelle visible au centre et autour de laquelle se groupent les causes intra- et extracérébrales avec leurs corrélations réciproques. Il rappelle que le diagnostic établi auprès du lit du malade doit être plutôt l'expression du processus vasculaire dynamico-fonctionnel — donc, par exemple, rupture de vaisseau, insuffisance vasculaire, occlusion vasculaire — alors que le diagnostic d'un foyer hémorragique ou de ramollissement demeure réservé au pathologe.

In den meisten Abhandlungen über das Thema der akuten Gefäßprozesse des Gehirns finden sich heute noch als deren Ursachen die drei klassischen Vorgänge Blutung, Embolie und Thrombose angeführt, oder es wird unterschieden zwischen Blutung und Erweichungsherd. Diese mehr pathologisch-anatomische Einteilung, der ja immer erst die Diagnose am Sektionstisch gerecht wird, hat den Kliniker auf die Dauer nicht befriedigen können, und man versuchte, den Schwierigkeiten der Diagnose am Krankenbett durch eine mehr funktionelle Anschauungsweise zu begegnen.

Während noch die Diagnose der großen Blutung meist leicht zu stellen ist, bereitet die Pathogenese der Erweichungsherde oft schon erhebliche diagnostische Schwierigkeiten, und diese steigern sich noch bei den Erklärungsversuchen der sogenannten flüchtigen apoplektischen Insulte. Gerade für diese Art von Funktionsausfällen wurde bis vor kurzem gerne von Gefäßspasmen gesprochen. Die Ergebnisse neuerer Forschungen, besonders in Zusammenhang mit der modernen Hirnchirurgie und der Angiographie, scheinen aber immer mehr die Möglichkeit von **Spasmen** als auslösende Ursache von Apoplexien auszuschließen. Von manchen Schulen ganz abgelehnt *(Denny-Brown, Pickering)* wird die Bedeutung des Gefäßkrampfes im Zerebralkreislauf von anderen *(Zülch, Rothenberger* u. *Corday)* nur bedingt anerkannt. Daß am gesunden Gefäßsystem, besonders bei direkter Reizung, Spasmen möglich sind, steht einerseits fest *(Pool, Tönnis, Echlin)*, auf der anderen Seite muß bedacht werden, daß sich die Apoplexien zum größten Teil bei mehr oder weniger stark sklerosierten Gefäßwänden abspielen, die rein mechanisch nicht mehr krampffähig sind.

Andere Mechanismen sind inzwischen als bedeutend erkannt worden: da sind vor allem die vom Körperkreislauf beeinflußten Durchblutungsstörungen des Gehirns, wie z. B. die durch plötzliche Hypotonie hervorgerufene Strömungsverlangsamung. Ausgelöst werden kann eine solche **„zerebrale Gefäßinsuffizienz"** *(Rothenberger* u. *Corday)* durch einen Herzinfarkt *(Chini)*, durch hohes Fieber bei Sklerotikern, wohl auch durch falsche therapeutische, blutdrucksenkende Maßnahmen, die, wenn nicht zum Ausbruch, so doch zur Verschlimmerung des apoplektischen Bildes führen können. Auch die venöse Stauung im großen Kreislauf, wie bei Mediastinaltumoren oder häufig bei cor pulmonale *(Bodechtel)*, bewirkt eine Strömungsverlangsamung im Hirnkreislauf; überdies wirken diese Situationen noch schädigend auf die Nervenzentren durch die ungenügende Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes und durch die erhöhte Viskosität infolge der Polyglobulie.

Besonderes Augenmerk ist in den letzten Jahren auf den thrombotischen **Verschluß der Karotis** (meist car. interna) sowie auch der art. vertebralis gerichtet worden. Dieser Verschluß wird in einem geradezu unerwartet hohen Prozentsatz gefunden: ein Drittel aller Erweichungsherde bei *Alajouanine u. Mitarb.*, dieselbe Zahl auch in einer Zusammenstellung von *Crawford*, wobei nicht bei allen Betroffenen die Erkrankung gleich durch ein apoplektiformes Bild gekennzeichnet wird (nach *Hurwitz u. Mitarb.* in 58% der Fälle), was mit der Funktionstüchtigkeit der Anastomosen zusammenhängt.

Störungen des neurovegetativen Gleichgewichtes können sich auf die Hirnzirkulation schädigend auswirken *(Jost* u. *Tuba)*; hieher gehören wohl die Häufungen von Apoplexien bei gewissen Wetterlagen, bei denen man auch vermehrt Infarkte, Venenthrombosen oder Operationsnachblutungen beobachten kann. *Scheid* u. *Wolf* stellen es zwar als sehr fraglich hin, ob es überhaupt vom sympathischen und parasympathischen System gesteuerte Reaktionen an den Hirngefäßen gibt.

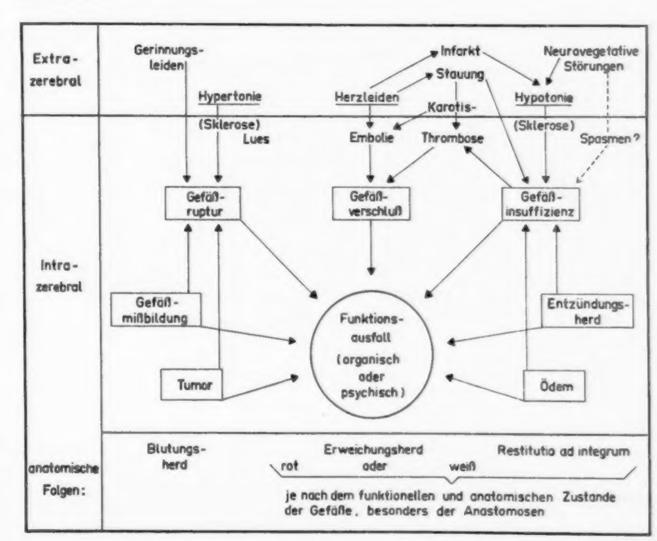
Auch **Ödeme** verschiedener Genese können mitunter für eine Drosselung der Blutzufuhr im Hirn in Betracht kommen.

Eine weitere Affektion, der heute mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird als früher, ist die der **Gefäßanomalien** (Aneurysmen und Angiome), die nicht selten zur Ursache von Funktionsausfällen werden, meist unter dem Bild der Subarachnoidalblutung. Von 67 eigenen Fällen von Subarachnoidalblutung wiesen 18 Herdsymptome mit Lähmungen und 27 ein Initialkoma auf *(von Lutterotti)*.

Noch im Fluß sind die Studien über die Funktion der normal existierenden **Anastomosen**, deren Ausfall oft erst eine Durchblutungsstörung zum bleibenden Schaden werden läßt. Über die Wichtigkeit der drei großen Anastomosen-Systeme im Bereiche des Gehirns, nämlich dem zerviko-fazialen (Verbindung zwischen art. ophthalmica und maxillaris int. und facialis), dem Circulus *Willisii*, der hauptsächlich die eine Hemisphäre mit der anderen verbindet, und dem oberflächlichen Gefäßnetz der Hirnhäute, ist man sich heute immer mehr im klaren *(Alajouanine, Castaigne* u. *Lhermitte)*. Bei gutem Funktionieren dieser Ausweichbahnen kann auch ein größerer Gefäßverschluß unauffällig verlaufen oder zumindest nur durch eine flüchtige Lähmung sich bemerkbar machen.

Wenn der Arzt, meist kurze Zeit nach dem akuten Ereignis, dem Kranken gegenübertritt, sieht er einen Funktionsausfall und nicht dessen anatomische Ursache, noch weniger dessen lokale anatomische Folgen. Es geht daher nicht an, gleich am Beginn des Krankheitsgeschehens zwischen einer Blutung und einem Erweichungsherd unterscheiden zu wollen: erstere ist vorerst ein funktionell-dynamisches Geschehen, das einen — anatomisch feststellbaren — Blutungsherd zur Folge haben kann; die Gehirnerweichung ist erst die Folge eines akuten Gefäßprozesses, der auf einem Gefäßverschluß oder auch auf einer Gefäßinsuffizienz beruhen kann. Natürlich ist es für das weitere Schicksal des Kranken sehr wichtig, daß der Arzt möglichst schnell sein therapeutisches Handeln den tatsächlichen Vorgängen im Hirn anpaßt. Diese können aber oft nur vermutet werden, und die althergebrachten und in vielen Schemen festgelegten Unterscheidungen von Blutung, Embolie und Thrombose wird lange nicht allen Fällen gerecht. Es ist vor allem wichtig, seine Gedanken nicht nur auf intrazerebrale Vorgänge zu richten, sondern auch den Zustand des Gesamtkreislaufes nicht aus den Augen zu lassen; und dies nicht nur aus pathogenetischen, sondern auch aus therapeutischen Erwägungen, da die Therapie manchmal besser an der Peripherie als am Zentralorgan anzusetzen ist.

Das hier abgebildete **Schema** soll diese Gedankengänge erläutern.



Im Zentrum steht der Funktionsausfall, also das Krankheitsbild, wie es der Arzt zu sehen bekommt. Meist handelt es sich um ein funktionell-organisch faßbares Geschehen, also um Lähmung oder Aphasie; in seltenen Fällen kann sich ein Gefäßprozeß im Hirn zunächst nur durch psychische Symptome äußern.

Um diesen zentralen Kreis herum gruppieren sich die unmittelbaren Ursachen (eingerahmt), deren hauptsächliche in der Mitte stehen, während weniger häufige „am Rande" aufgeführt werden. Durch Pfeile sind dann deren mannigfaltige Zusammenhänge mit den weiteren Ursachen, vor allem auch den extrazerebral gelegenen, anschaulich gemacht.

Als die drei Hauptursachen der akuten, gefäßbedingten Funktionsausfälle des Gehirns sind angeführt: Gefäßruptur (Blutung), Gefäßverschluß und Gefäßinsuffizienz (Verlangsamung der Blutströmung, Hypoxie und Ischämie).

Die Blutung kommt meist bei bestehender Hypertonie (extrazerebrale Ursache), aber auf dem Boden einer Gefäßsklerose, eventuell einer luischen Gefäßveränderung zustande. In seltenen Fällen kann auch ein Gerinnungsleiden (extrazerebral) Ursache von Hirnblutungen sein. Die unter dem Kapitel Gefäßruptur am Rande aufgeführten Ursachen Gefäßmißbildungen (Aneurysmen und Angiome) sowie Hirntumoren können sich erstmalig auf dem Wege der Blutung bemerkbar machen, aber auch direkt als raumfordernde Prozesse zu einem Funktionsausfall führen.

In der Mitte des Schemas steht das Fach „Gefäßverschluß", wohl auch, weil dieser zu den häufigsten Ursachen der akuten zerebralen Gefäßprozesse gehört. Der Gefäßverschluß kommt zustande entweder durch Embolie oder durch einen Thrombus. Embolie und Thrombose sind also absichtlich nicht in dieselbe Ebene gerückt wie die Blutung, sondern der Gefäßruptur ist als gleichwertig der Verschluß gegenübergestellt. Die Embolie hat als Ursache wohl meist gewisse Herzleiden, kann aber auch von einem Thrombus eines größeren Gefäßes ihren Ausgang nehmen; bei der Thrombose wiederum spielen außer lokalen immer auch extrazerebrale Gründe eine Rolle, auch hier gewöhnlich im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz oder einer allgemeinen Thromboseneigung (gleichzeitiger Herzinfarkt). Die Karotis-Thrombose, die ja meist in ihrem extrazerebralen Abschnitt auftritt, wird wegen ihrer Wichtigkeit eigens angeführt.

Zur Thrombose kann es aber auch häufig auf dem Umweg über die Verlangsamung der Blutströmung kommen, die als dritte Hauptgruppe unter dem Fach „Gefäßinsuffizienz" angeführt wird. Weil hier das Blut entweder zu langsam fließt (Stauung, Drosselung, Hypotonie im großen Kreislauf) oder zu wenig mit Sauerstoff gesättigt ist (Anämie, cor pulmonale), kommt es letzten Endes zur vorzeitigen Erschöpfung an Nährstoffreserven (Hypoxie) und dadurch zur Funktionsbehinderung der Nervenzelle. Wieder ist hier die Gefäßsklerose ein Mittler für die Hypotonie (extrazerebral), da sich die starren Gefäßwände den Druckschwankungen nicht rechtzeitig anpassen können. Andererseits kann die Hypotonie wieder von Herzleiden, vor allem Infarkten, ausgelöst werden, oder es können Störungen des neurovegetativen Gleichgewichtes an ihrem Zustandekommen schuld sein. In die Nähe des Faches der neurovegetativen Störungen gehören theoretisch auch die Gefäßkrämpfe, also die Spasmen, denen früher so viel Bedeutung beigemessen wurde, während sie heute schon beinahe verfemt sind. Darüber wurde eingangs schon kurz berichtet.

Wieder am Rande, in der Nähe des Faches „Gefäßinsuffizienz", stehen zwei weniger häufige Möglichkeiten, die zu einem Funktionsausfall führen können: Entzündliche Vorgänge, die ja, letzten Endes, auch auf Gefäßveränderungen hinauslaufen (Thrombosierung, Stauung), und das lokalisierte Ödem, wie es, wenn auch selten, bei allergischen Prozessen vorkommen kann (*Belloni, von Lutterotti*), und das wieder entweder direkt oder über den Umweg der Stauung zu einer Funktionsstörung führen kann. Nicht zu vergessen ist hier das Begleitödem, das bei plötzlichen Gefäßverschlüssen wohl häufiger auftritt, als allgemein angenommen wird und sowohl für anfängliche Verschlimmerung des Zustandsbildes als auch für dessen oft rasche Zurückbildung verantwortlich zu machen ist.

Was schließlich die anatomischen Folgen im Bereich des Zerebrums betrifft, so können wir zwar bei einer kürzer oder länger vorausgegangenen Apoplexie entweder einen Blutungsherd, einen roten oder weißen Erweichungsherd, oder schließlich auch eine „restitutio ad integrum", d. h. gar nichts, feststellen. Am eindeutigsten bleibt dabei der Zusammenhang zwischen Gefäßruptur und Blutungsherd. Bei allen anderen Vorgängen werden wir nie ein genaues Übereinstimmen von Funktionsausfall und zu erwartenden anatomischen Folgen feststellen können. Ein Grund dafür liegt im Zustand der Gefäßwände, an ihrer Anpassungsfähigkeit an vermehrte oder verminderte Blutzufuhr; ein anderer in dem oben erwähnten Begleitödem, das sich mehr oder weniger rasch zurückbilden kann; für den Funktionsausfall nach Gefäßverschlüssen embolischer wie thrombotischer Natur ist aber in erster Linie das Funktionieren der erwähnten drei Anastomosen-Systeme maßgebend. Daher sieht man so oft eine funktionelle restitutio ad integrum nach Embolien bei jüngeren Patienten mit Mitralstenose. Und wenn ein alter Patient mit Vorhofflimmern eine flüchtige Parese infolge einer Embolie durchmacht, so kann eben diese Flüchtigkeit der Lähmung auf eine noch gute Funktion der Anastomosen schließen lassen und daher eher gegen als für eine Arteriosklerose der Hirngefäße sprechen.

Das angeführte Schema hat nicht den Anspruch einer möglichsten Vollkommenheit, sondern will nur die hauptsächlichen pathogenetischen Möglichkeiten und ihre wechselseitigen Zusammenhänge anschaulich machen, zum Unterschied von gewiß ausführlicheren Zusammenstellungen, wie z. B. das 1958 von einem eigenen Komitee in Princetown (*Adams*) vorgeschlagene, wo aber die Überschneidungen verschiedener angeführter Kapitel nicht deutlich werden können. Gewiß sind uns noch viele Einzelheiten in der Pathogenese der akuten zerebralen Gefäßprozesse unklar. Deutlich geworden ist aber in den letzten Jahren eine Umgruppierung und Verschiebung in der Bewertung einzelner Vorgänge. Die Bedeutung dieser neuen Erkenntnisse liegt in klinischer Hinsicht vor allem in einer möglichst guten Anpassung der Therapie an die vermuteten Vorgänge im zerebralen Gefäßsystem. Ziel der Forschung ist aber, aus den Vermutungen Gewißheiten zu machen.

Schrifttum: Adams, R. D.: Brit. Med. J., 5074 (1958), S. 785. — Alajouanine, Th., Castaigne, P. u. Lhermitte, F.: Schweiz. med. Wschr., 80 (1959), S. 9. — Belloni, G. B.: Rass. clin.-sci. Ist. biochimi. ital., XXVI (1950), S. 10. — Bodechtel, G.: „Differenzialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder", Thieme, Stuttgart (1958), S. 241. — Chini, V.: Rass. clin.-sci. Ist. biochim. ital., 31 (1955), S. 243. — Crawford, E. S.: Circulation, 20 (1959), S. 168. — Denny-Brown, D.: Med. Clin. N. Amer., 35 (1951), S. 1457. — Echlin, F. A.: Arch, Neurol. Psychiat. (Chicago). 47 (1942), S. 77. — Hurwitz, L. J., Groch, S. N., Wright, I. S. a. Mc Dowell, F. H.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1 (1959), S. 491. — Jost, F. u. Tuba, J.: Wien. med. Wschr., 109 (1959), S. 40. — von Lutterotti, A.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 36. — von Lutterotti, A.: Giorn, Psichiat. Neuropat. (1960), H. 1. — Pickering, G. W.: Lancet, 261 (1951), S. 845—850. — Pool, J. L.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), S. 13. — Rothenberger, S. F. u. Corday, E.: J. Amer med. Ass., 164 (1957), S. 2005. — Scheid, W. u. Wolf, G.: Med. Klin., 54 (1959), S. 2243—2248. — Tönnis, W.: zit. bei Zülch. — Zülch, K. J.: Medizinische, 14 (1959), S. 622—626.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Anton von Lutterotti, Ospedale Civile Cles, Trento, Italien.

DK 616.133.33 - 005 - 036.11

Aus dem Patholog. Dept. der Marquette Univ. Med. School und den Laboratorien des Milwaukee County Hospital (Direktor: Prof. *P. Kimmelstiel*, M. D.)

Die akute tubuläre Nephrose

von PAUL KIMMELSTIEL

Zusammenfassung: Die Trias: tubuläre Dilatation, Degeneration des tubulären Epithels und interstitielles entzündliches Ödem wird erörtert. Diese Veränderungen erweisen sich als pathognomonisch für das akute Versagen der Tubulusfunktion. Es wird aber betont, daß sie hinsichtlich ihrer Stärke und Ausbreitung wechseln und für die Bezeichnung dieser funktionellen Abnormität als tubuläre Nephrose nicht unerläßlich sind. Die funktionell-morphologische Konzeption der akuten tubulären Nephrose wird definiert.

Summary: The triad of tubular dilatation, degeneration of tubular epithelium and interstitial inflammatory edema is discussed. These changes are found to be pathognomonic for acute failure of tubular function, but it is emphasized that they are variable in intensity and distribution and not mandatory for designating this functional abnormality as tubular nephrosis. The functional-morphologic concept of acute tubular nephrosis is defined.

Résumé: L'auteur discute la triade: dilatation tubulaire, dégénérescence de l'épithélium tubulaire et œdème interstitiel inflammatoire. Ces modifications s'avèrent pathognomoniques pour l'échec aigu du fonctionnement tubulaire. Mais il souligne qu'elles varient en ce qui concerne leur intensité et leur extension et ne suffisent pas pour donner le nom de néphrose tubulaire à cette anomalie fonctionnelle. L'auteur définit la conception morphologico-fonctionnelle de la néphrose tubulaire aiguë.

Es ist das Ziel dieser gedrängten Darstellung, die funktionelle und die morphologische Seite der akuten tubulären Nephrose in großen Zügen miteinander in Beziehung zu setzen und einige Punkte ihrer Pathogenese wie auch die Bedeutung ihrer morphologischen Kriterien für die Diagnose zu erörtern. Ferner soll bei der Beschreibung des Wesens dieser Krankheit der ihr angemessene Platz gegenüber den anderen, für gewöhnlich in der Gruppe der *Bright*schen Krankheit zusammengefaßten degenerativen Nierenkrankheiten bestimmt werden.

Definition: Man kann vereinfachend sagen, daß die tubuläre Nephrose, so wie wir sie heute kennen, eine durch Oligurie, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Azotämie, vorübergehende Hypertonie wechselnden Grades und Albuminurie gekennzeichnete Nierenkrankheit ist, der gewöhnlich eine Diurese nachfolgt. Ihr entsprechen bauliche Veränderungen im Nierenparenchym, deren Ausprägung und Sitz variieren und die vor allem in einer Erweiterung der Kanälchenlichtung, einer Degeneration des tubulären Epithels, der Bildung von Zylindern und in einem interstitiellen, häufig entzündlichen Ödem bestehen. Man nimmt an, daß die Erkrankung auf eine im Gegensatz zu den Verhältnissen im Gesamtkreislauf überschießende Drosselung der Nierendurchblutung oder auf eine unmittelbare Einwirkung bestimmter Toxine auf das Kanälchenepithel oder aber auf beide Ursachen zurückgeht. Die Verminderung der Konzentrationsfähigkeit bei erheblich herabgesetzter Harnmenge zeigt, genauso wie weitere Untersuchungen der Nierenfunktion, daß es sich in erster Linie um eine tubuläre Funktionsstörung handelt.

Kurzer historischer Rückblick: Es gibt mehrere ausgezeichnete historische Übersichten zu diesem Thema (1a, 1b 1c). Hier sollen lediglich einige Dinge erwähnt werden, die für die Konzeption dieser Krankheit — so wie sie am Schluß der vorliegenden Darstellung erscheint — unmittelbar belangreich sind.

Schon im Jahre 1905 beschrieb *De Haam* (2) entsprechende Nierenveränderungen beim Schwarzwasserfieber, die er als gemeinsame Auswirkung der Blutdruckerniedrigung und des herabgesetzten Filtrationsdruckes in durch Hämoglobinzylinder blockierten Kanälchen deutete. Dieselbe Erkrankung wurde im Jahre 1923 erneut dargestellt, und zwar von *Minami* (3), der die wesentlichen klinisch-pathologischen Kriterien umriß und auch die Quetschungsverletzungen als pathogenetisch wichtige Faktoren erwähnte. Als jedoch *Fahr* (4) 1932 seine Monographie über die *Bright*sche Krankheit verfaßte, war er sich einer derartigen, festumrissenen Krankheit nicht bewußt, mit Ausnahme der nephrotoxischen Schädigungen etwa bei der nekrotisierenden Sublimatnephrose. Die auf die Oligurie und Azotämie zu beziehenden Nierenparenchymveränderungen finden sich in verstreuten Kapiteln seiner Monographie erwähnt, und zwar je nach dem gerade im Vordergrund stehenden Befund unter „Hämoglobinurie", „Sublimatnephrose" oder „Interstitieller Nephritis". Wir werden später sehen, daß der gemeinsame Nenner deshalb nicht gefunden wurde, weil die Konzeption des Begriffes „Degeneration" unvollständig geblieben war: man verwendete ihn nur im morphologischen Sinn.

Mit derselben begrifflichen Unzulänglichkeit wurden 1939 die einschlägigen klinischen Befunde und baulichen Veränderungen des tubulären Apparates als klinisch-pathologische Einheit unter der Bezeichnung „akute hämatogene interstitielle Nephritis" aufeinander bezogen (5). Diese Veröffentlichung geriet mit Recht in Vergessenheit, bis sie *Brun* (6) in seiner 1954 erschienenen Monographie wieder ans Licht beförderte. Er prägte, in teilweiser Übereinstimmung mit meiner Auffassung, den Begriff „tubulär-interstitielle Nephritis" für diese Krankheit.

Der Grund zu der heute gültigen Konzeption der tubulären Nephrose wurde während des zweiten Weltkrieges und kurz danach gelegt. *Dunn* (7) war, wie ich glaube, der erste, der darauf hinwies, daß die für die Funktion belangreiche Veränderung im unteren Anteil des Nephrons, also im aufsteigenden Schenkel der *Henle*schen Schleife, in den Tubuli contorti zweiter Ordnung und in den distal davon gelegenen Abschnitten des Nephrons, anzutreffen war. Die nachfolgenden Arbeiten britischer Autoren über Quetschverletzungen bestätigten seine Auffassung. Schließlich vereinigte *Lucke* (8) bei der Analyse von Kriegsverletzungen im Jahre 1946 alle zu oligurischer Azotämie mit tubulärer Funktionsstörung führenden Schäden unter dem Begriff der „lower nephron nephrosis".

Luckes Arbeit rückte diese scheinbar neue Nierenkrankheit sehr nachhaltig in den Vordergrund des ärztlichen Bewußtseins, doch verfiel er in denselben Fehler wie frühere und spätere Autoren, indem er nämlich versuchte, den Sitz der funktionellen Störung durch den morphologischen Nachweis einer Degeneration im herkömmlichen Sinn zu bestimmen. Infolgedessen mußte die Bezeichnung „lower nephron nephrosis" aufgegeben werden.

Morphologische Kriterien und Pathogenese:

1. Makroskopisch: Die Nieren sind vergrößert, und die Kapsel zieht sich nach dem Einschnitt zurück. Die Oberfläche ist glatt, das Parenchym auffallend feucht.

2. Mikroskopisch:

a) Tubuläre „Degeneration".

Die degenerativen Veränderungen in den Kanälchenepithelien reichen von leichten, offenbar reversiblen Vorgängen — wie albuminösen, fettigen oder vakuoligen Erscheinungen — bis zur echten Nekrose.

Obwohl eine Nekrose der proximalen Kanälchenabschnitte vorkommt und deren abnorme Funktion sich durch das Fehlen der Phosphatase in sonst normal erscheinenden Zellen erweist, werden die unteren Anteile des Nephrons häufiger und stärker in Mitleidenschaft gezogen. Bei der Untersuchung mit konventionellen Methoden kann sich tatsächlich eine den unteren Abschnitt des Nephrons selektiv befallende Nekrose zeigen, wie ich es zum Beispiel in der Kaninchenniere nach der Zufuhr von entsprechenden Gaben eines Antifrostmittels beobachtete.

Olivers klassische Studie (9) erbrachte durch die Isolierung tubulärer Nephronen in ihrer gesamten Länge weitere wichtige Befunde. Er wies zwei Arten von tubulären Veränderungen nach, die zusammen oder aber unabhängig voneinander auftreten können. Die erste besteht in einer Degeneration und Nekrose von Epithelzellen unter Bewahrung ihrer Basalmembranen. Diese tubuläre Nephrose beruht auf der unmittelbaren Einwirkung toxischer Stoffe, die durch die Glomeruli filtriert und in den Kanälchen wieder absorbiert werden. Da das Gerüst der Basalmembran erhalten bleibt, ist die Wiederherstellung eines funktionstüchtigen Kanälchens durch epitheliale Regeneration möglich. Quecksilber oder Uraniumnitrat können zum Beispiel eine derartige, direkte Form der tubulären Nephrose hervorrufen.

Die zweite oder indirekte Form ist durch eine Degeneration epithelialer Elemente gekennzeichnet, wobei jedoch die gesamte Kanälchenwand einschließlich der Basalmembran zugrunde geht, so daß eine Regeneration unmöglich wird. Derartige Veränderungen sind herdförmig verteilt, können jedoch eine große Ausbreitung erfahren und zu einer Durchtränkung des Zwischengewebes mit Urin führen. *Oliver* bezieht diese tubulo-rhektischen Schädigungen im Analogieschluß auf eine durch Vasospasmen bedingte Ischämie. Er beobachtete beide Formen der tubulären Veränderungen sowohl im proximalen wie auch im distalen Abschnitt des Nephrons.

Bei der Unterscheidung der beiden Arten der tubulären Nephrose muß man aber daran denken, daß der nephrotoxische Typ selten in reiner Form auftritt. Man weiß, daß es im Frühstadium einer Quecksilbervergiftung zu einem schockähnlichen Bild unter maximaler Verminderung der Nierendurchblutung kommt, auf das sich die unmittelbare Auswirkung des Quecksilbers auf das Kanälchenepithel aufpfropft.

Die Pathogenese der indirekten tubulären Nephrose erscheint nicht vollkommen geklärt. Zwar haben wir viele Beweise dafür, daß ein renaler Vasospasmus eine wichtige — vielleicht die entscheidende — Rolle spielt, doch kann er allein nicht alle funktionellen und morphologischen Erscheinungen erklären. Man weiß sehr wohl, daß die Nierendurchblutung im Schock um ein Vielfaches stärker gedrosselt werden kann als die Durchblutung der anderen Gewebe. Der Mechanismus für dieses offenbar auf einem renalen Vasospasmus beruhende Mißverhältnis bleibt jedoch unklar, zumal die Denervierung der Niere den Vasospasmus nicht beeinträchtigt. Die Annahme, die Nierendurchblutung würde vermindert, um mehr Blut für andere und gegenüber der Ischämie anfälligere Organe bereitzustellen, trägt nicht zum Verständnis des modus operandi bei. Die teleologische Betrachtungsweise ist noch immer ein schlechter Ersatz für Unwissen.

Außerdem beschränkt sich der Vasospasmus wahrscheinlich nicht auf die Niere, denn man findet häufig ausgedehnte zentrale Nekrosen von Leberläppchen bei der akuten tubulären Nephrose. Der bevorzugte Befall der distalen Tubulusabschnitte durch die degenerativen Veränderungen verträgt sich kaum mit unseren überlieferten Vorstellungen, nach denen die proximalen Tubuli contorti gegenüber der Ischämie anfälliger als andere Kanälchenabschnitte sind. *Stoddard* (10a) zeigte jedoch kürzlich, im Gegensatz zu *älteren Autoren* (10b, 10c), daß sich beim Kaninchen unter bestimmten experimentellen Bedingungen eine ischämische Nekrose in den distalen Anteilen des Nephrons hervorrufen läßt, wobei die proximalen Tubuli contorti erhalten bleiben.

Man hat die Minderdurchblutung der Niere auch auf der Basis eines Ödems im Nierenparenchym erklärt (11); in jüngster Zeit setzte sich *Meroney* (12) sehr für diese Hypothese ein, doch lassen sich einige Einwände gegen sie erheben, wodurch sie, nach meiner Meinung, zu einer wenig wahrscheinlichen Theorie wird. Erstens läßt die renale Ischämie nach einer Dekapsulierung der Niere nicht nach, wobei das Versagen dieser Maßnahme nicht auf die Starrheit des Parenchyms bezogen werden kann. Sodann hat jeder von uns Fälle von akutem Nierenversagen mit typischen klinischen Befunden gesehen, bei denen die histologischen Präparate nicht einmal eine Spur von interstitiellem Ödem erkennen lassen. Und drittens kennt man Beispiele der Nierenvenenthrombose mit einer maximalen Nierenvergrößerung, die mit einem erheblichen interstitiellen Ödem verbunden sind, bei denen die Untersuchung der Funktion aber eine normale Harnausscheidung ergibt (13).

b) Tubuläre Dilatation.

Ein weiteres, oft sehr auffälliges Kennzeichen in solchen Fällen besteht in der Erweiterung proximaler Kanälchenabschnitte. Es gibt dafür verschiedene Erklärungen, von denen keine auf alle Fälle anwendbar ist. Die einfachste Deutung führt die Veränderung auf die Verlegung der Lichtung durch Ausgüsse zurück, eine Theorie, die im Jahre 1925 von *Baker* und *Dodds* (14) aufgestellt wurde. Sie konnten in ihren Versuchen zeigen, daß die den Harnabfluß verlegenden Hämoglobinzylinder in saurem Urin ausgefällt, in alkalischem Harn nicht gebildet wurden. Es gibt jedoch viele Einwände gegen diese Theorie. So konnten viele Autoren zeigen, daß die Menge und die unregelmäßige Verteilung solcher Zylinder die Oligurie nicht zu erklären vermögen und daß eine Alkalisierung die Bildung von Hämoglobinzylindern und die Oligurie beim Menschen nicht verhindert. Werden experimentell erzeugte Hämoglobinzylinder aus den Kanälchen entnommen, so findet man, daß sie sich bei einer Wasserstoffionen-Konzentration von weniger als 5,6 oder mehr als 7,6 leichter auflösen als gerade bei einem pH von 6,7 bis 7,0. Betrachtet man

die gesamte Ausdehnung der Kanälchen im Zusammenhang, so läßt sich eine Erweiterung des Tubulus unmittelbar oberhalb des verschließenden Zylinders nachweisen. Freilich findet sich ein kanalikulärer Verschluß durch Hämoglobin- oder andere Zylinder nur herdförmig, und dilatierte Kanälchen zeigen sich, ohne daß Zylinder vorhanden wären.

Eine andere Erklärung der Tubuluserweiterung stützt sich darauf, daß die degenerierten Epithelzellen abschilfern und daß die auskleidenden regenerierenden Elemente viel niedriger als die gewöhnlichen Zellen proximaler Tubuli sind und dadurch den Eindruck dilatierter Kanälchen erwecken. Das trifft für bestimmte Stadien einiger direkter Formen von tubulärer Nephrose zu, wie etwa bei der Sublimatnephrose und bei der durch Serotonin erzeugten experimentellen Ischämie (15). Man kann sie jedoch nicht auf die Mehrzahl derjenigen Fälle anwenden, bei denen man weder eine Nekrose noch das Abschilfern von Epithelzellen in proximalen Tubuli beobachtet. — Der Befund einer deutlich ausgeprägten, diffus ausgebreiteten Erweiterung von Kanälchen, die mit abgeflachten, sonst aber im wesentlichen intakten Epithelzellen ausgekleidet sind, stellt nach meiner Erfahrung ein ziemlich zuverlässiges Kriterium einer Oligurie dar. Warum das so ist, können wir nicht hinreichend erklären.

c) Interstitielle Entzündung und Ödem.

Die Veränderungen im Zwischengewebe wurden vielfach als belanglos angesehen. Ihre Pathogenese ist noch immer ungeklärt, und ihre Rolle hinsichtlich der Oligurie ist so zweifelhaft geblieben wie zu der Zeit, als man sie zum ersten Male beobachtete. Die Stärke des Ödems wie das Ausmaß der zelligen Infiltration können genauso variieren wie die sichtbaren degenerativen Veränderungen am Tubulusepithel. In einigen Fällen, so bei Sulfonamid-Empfindlichkeit oder bei Infektionen, kann die Entzündung so stark im Vordergrund stehen, daß die Bezeichnung „interstitielle Nephritis" angebracht erscheint, während sie in anderen kaum ins Gewicht fällt. Für gewöhnlich setzen sich die Infiltrate aus Lymphozyten und anderen, etwas größeren mononuklearen Zellen, aus Plasmazellen sowie gelegentlichen Eosinophilen zusammen. Gelapptkernige Leukozyten fehlen in jedem Stadium in auffälliger Weise. Man nimmt im allgemeinen an, daß die interstitiellen Veränderungen das Resultat einer Kanälchenzerreißung mit nachfolgendem Harnaustritt ins Zwischengewebe sind, eine sehr attraktive Hypothese. In der Tat kann es wenig Zweifel daran geben, daß sich ein solches Ereignis in umschriebenen Bereichen abspielt, in denen sich nachweisen läßt, daß zum Beispiel tubuläre Präzipitate oder Sulfonamidkristalle die Kanälchenwand durchbohren. Daß so etwas in diffuser Ausbreitung vorkommt, ist bloße Annahme. Auch wissen wir nicht, ob es sich im Zwischengewebe um Urin handelt. Wäre es wirklich so, so verfügten wir über keine ausreichende Erklärung für das entzündliche Infiltrat. Man hat nachgewiesen, daß eine Durchtränkung mit Harn nur dann eine entzündliche Reaktion hervorruft, wenn der Urin infiziert ist; steriler Harn erzeugt keine interstitielle Entzündung. Aus Experimenten läßt sich mit gutem Grund schließen, daß eine bestimmte Substanz im Urin, wahrscheinlich Harnstoff, das Gewebe so schädigt, daß seine Resistenz gegenüber einem örtlichen Bakterienwachstum vermindert und somit eine Art degenerativer Entzündung erzeugt wird. Es gibt aber keinen Hinweis darauf, daß sich eine echte Entzündung in der Niere bei tubulärer Nephrose mit nennenswerter Häufigkeit abspielt. Fieber und Eiterzellen im Harn bei Fällen von tubulärer Nephrose hat man als Ausdruck einer Pyelonephritis gedeutet. Positive Beweise stehen freilich noch aus. Das Auftreten gelapptkerniger Leukozyten im Blasenharn (dieser katheterisierten Patienten) geht den Befunden in der Niere selbst nicht parallel. Die Natur des entzündlichen Infiltrates in der Niere, in dem selbst in den frühesten Stadien gelapptkernige Leukozyten fehlen, entspricht nicht der Reaktion auf eine bakterielle Invasion. Sie läßt sich aber als hyperergische Reaktion auffassen. Ich neige zu dieser Deutung als wahrscheinlicher Erklärung aus verschiedenen Gründen, deren Erörterung aber vom Thema abführte. Es genügt festzustellen, daß die interstitielle Entzündung ein Phänomen darstellt, dessen Ausprägung und Lokalisation der tubulären Degeneration nicht immer entspricht. Sie ist, nach meiner Meinung, lediglich der morphologische Ausdruck einer Überempfindlichkeit als eines wichtigen pathogenetischen Faktors, doch glaube ich nicht, daß dem interstitiellen Ödem und der Entzündung irgendeine funktionelle Bedeutung zukommen.

Zur Auffassung der akuten tubulären Nephrose:

Warum hat man diese Nierenerkrankung nicht schon eher erkannt? Ich glaube, das liegt daran, daß wir die ziemlich eindeutige funktionelle Beeinträchtigung nicht auf beständig vorhandene bauliche Veränderungen am tubulären Apparat beziehen konnten. Die herkömmlichen Kriterien für degenerative Veränderungen reichten nicht aus, um das den pathophysiologischen Befunden entsprechende morphologische Gegenstück zu erfassen; das ist auch heute noch so. Mir scheint daher, daß uns diese Diskrepanz zu einer Überprüfung unserer Auffassung von Degeneration und Nephrose führen sollte. Im Bewußtsein der Tatsache, daß zelluläre Stoffwechselstörungen nicht mit baulichen Veränderungen einherzugehen brauchen und daß die letzteren nicht immer die normale Funktion beeinträchtigen (16), definiere ich eine Degeneration als Stoffwechselstörung, die zu einer Verminderung der Leistung führt, und zwar unabhängig davon, ob sie mit baulichen Veränderungen einhergeht oder nicht. Bei der Anwendung dieser Auffassung auf die Niere als Ganzes unterscheide ich infolgedessen zwischen funktionell belanglosen und funktionell belangreichen Stoffwechselstörungen des Parenchyms, wobei die letzteren im Sinne der gegebenen Definition echte degenerative Erkrankungen darstellen. Wir bezeichnen die letzteren, und zwar sie ausschließlich, als Nephrosen. Die Nephrose erscheint somit als eine mit normaler Funktion unvereinbare Stoffwechselstörung des Nierenparenchyms. Alle anatomischen Substrate können — einzeln oder in ihrer Gesamtheit — befallen sein. Daher sprechen wir von einer glomerulären oder von einer tubulären Nephrose, je nach dem Sitz der primären und funktionell im Vordergrund stehenden Störung (17).

Die tubuläre Nephrose wird also als eine Stoffwechselstörung des Nierenparenchyms definiert, die durch eine hervortretende Beeinträchtigung der Tubulusfunktion gekennzeichnet ist. Glomeruläre Veränderungen, sofern sie bei der akuten tubulären Nephrose überhaupt auftreten, sind unbeständig. Obwohl es zahlreiche sorgfältige histologische Beschreibungen dieser Erkrankung gibt, haben nur zwei Autoren (18, 19) nachdrücklich auf Glomerulusveränderungen hingewiesen, von deren Existenz ich mich bei Anwendung herkömmlicher Färbeverfahren nicht habe überzeugen können. Im Schockzustand sieht man mitunter kapilläre Thromben.

In jüngster Zeit hat sich die Bezeichnung „akute tubuläre Nekrose" eingebürgert. Eine echte Nekrose findet man jedoch nicht regelmäßig, und eine tubuläre Funktionsstörung, d. h. eine tubuläre Nephrose in ihrem eben definierten dynamischen Sinn, tritt oft mit unterschiedlichen baulichen Veränderungen

oder sogar ohne jede im gewöhnlichen Lichtmikroskop nachweisbare strukturelle Abnormität auf.

Soll die gegebene Definition der Nephrose ihren Sinn behalten, so darf man sie nicht auf funktionell belanglose Stoffwechselstörungen anwenden. Aus diesem Grunde sollten vakuolige, fettige, gallige oder hämoglobinurische Veränderungen nicht als Nephrosen bezeichnet werden, weil sie im allgemeinen ohne eine tubuläre Dysfunktion verlaufen. Treten sie zusammen mit bestimmten Spielarten der tubulären Nephrose auf, so sind sie nicht kausal auf diese zu beziehen, sondern werfen zuweilen in indirekter Weise ein Licht lediglich auf deren mögliche Pathogenese.

Vom rein morphologischen Standpunkt aus kann man die akute tubuläre Nephrose in vielen Fällen als interstitielle Nephritis unterschiedlicher Ausprägung klassifizieren. Man muß sie jedoch von *Zollingers* umfassender Konzeption der interstitiellen Nephritis (20a, 20b) abtrennen; denn sie ist in entscheidender Weise als eine funktionell-morphologische Störung des tubulären Apparates gekennzeichnet, in deren Rahmen die interstitielle Entzündung eine sekundäre und untergeordnete Rolle spielt.

Obwohl die Strukturveränderungen bei der akuten tubulären Dysfunktion minimal sein können, entspricht es unserer Erfahrung, daß die Trias: akute tubuläre Dilatation, epitheliale „Degeneration" und interstitielles entzündliches Ödem pathognomonisch ist. In Übereinstimmung mit der angenommenen Pathogenese des Vasospasmus überrascht es nicht, daß man Fälle mit herdförmiger akuter tubulärer Nephrose findet, die sich auf Teile beider Nieren oder auf eine Niere beschränkt. Wir konnten Derartiges wiederholt beobachten, waren aber natürlich nicht in der Lage, die Diagnose zu sichern, weil genug Nierenparenchym für eine ausreichende Konzentrierung des Harns und für die Beseitigung seiner Abfallprodukte übrigblieb. Man hat die Theorie entwickelt, daß sogar bei der diffusen akuten tubulären Nephrose eine genügende Anzahl unversehrter Nephren verbleibt, um eine totale Anurie zu verhindern und um die Veränderungen der Elektrolyt- und Stickstoffbilanz zu erklären, die nur zum Teil von der Plasmakonzentration abhängig ist (12).

Schließlich muß erwähnt werden, daß die akute tubuläre Nephrose nur einen Typus unter vielen tubulären Nephrosen darstellt, die sich alle als spezifische Funktionsstörungen manifestieren. Zu ihnen gehören etwa die renale Azidose, die „salt losing nephrosis", renale Störungen bei der Reabsorption oder bei der Ausscheidung von Phosphor, und andere (21). Die meisten dieser „degenerativen" Tubuluserkrankungen weisen, wenn überhaupt, nur wenige morphologische Kennzeichen auf.

Es wird daher vorgeschlagen, sich an den Gebrauch des Ausdruckes „tubuläre Nephrose" als einer Bezeichnung zu gewöhnen, die in erster Linie zur Kennzeichnung einer Funktionsstörung des tubulären Apparates Verwendung findet, die sich in der Regel, aber doch nicht immer, in Strukturveränderungen zu erkennen gibt.

Schrifttum: 1. a) Moon, V. H.: Ann. Int. Med., 39 (1953), S. 51; b) Waugh, D.: Amer. J. med. Sci., 226 (1953), S. 310; c) Swann, R. C. a. Merrill, J. P.: Medicine, 32 (1953), S. 215—292. — 2. De Haam, J.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg., 9 (1905), S. 22. — 3. Minami, S.: Virchow's Arch. path. Anat., 245 (1923), S. 247. — 4. Fahr. Henke-Lubarsch, 5 (1932), Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, 6/1. — 5. Kimmelstiel, P.: Amer. J. Path., 14 (1938), S. 737. — 6. Brun, Claus: Ejnar Munksgaard, Copenhagen (1954). — 7. Dunn, J. S.: Lancet, 2 (1941), S. 549. — 8. Lucke, B.: Mil. Surgeon, 99 (1946), S. 371. — 9. Oliver, J. et al.: J. Clin. Invest., 30 (1951), S. 1307. — 10. a) Stoddard, Lee: Amer. Ass. Pathologists & Bacteriologists 57th Ann. Meeting (1960) (Abstract); b) Badenoch, A. W. et al.: J. Path. Bact., 59 (1947), S. 79; c) Yuile, C. L. et al.: J. Exp. Med., 82 (1945), S. 361. — 11. Bywaters, E. G. L.: Lancet, 1 (1948), S. 301. — 12. Meroney, W. H. a. Rubini, M. E.: Metabolism, 8 (1959), S . 1. — 13. Pollak, V. E. et al.: Amer. J. Med., 21 (1956), S. 496. — 14. Baker, S. L. a. Dodds, E. C.: Brit. J. Exp. Path., 6 (1925), S. 247. — 15. Waugh, D. a. Pearl, M. J.: Amer. J. Path., 36 (1960), S. 431. — 16. Kiley, J. E. et al.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 481. — 17. Kimmelstiel, P.: Sth. med. J. (Bykam, Ala.), 46 (1953), S. 175. — 18. French, A. J.: A. M. A. Arch. Path., 49 (1950), S. 43. — 19. Price, J. D. E. & Palmer, R. A.: A. M. A. Arch. Int. Med., 105 (1960), S. 114. — 20. a) Zollinger, H. U.: S. Karger, Basel (1945); b) Zollinger, H. U.: Regensburg. J. ärztl. Fortbild., 4 (1956), S. 1. — 21. Platt, R.: Lancet, 1 (1959), S. 159.

Übersetzt von Dr. med. *Klaus F. Wellmann*, Department of Pathology, Ottawa Cicil Hospital, Ottawa 3, Ontario, Kanada.

Anschr. d. Verf.: Prof. P. Kimmelstiel, M D., Milwaukee County Hospital, Milwaukee 13, Wisconsin, USA.

DK 616.612 - 002

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *Rolf Emmrich*)

Über einige Probleme der chronischen Krankheiten des Bindegewebes

von ROLF EMMRICH

Zusammenfassung: An Hand eines Krankheitsfalles, einer fast nur auf die linke Körperhälfte begrenzten Sklerodermie, bei der ein allergisch bedingtes rheumatisches Syndrom auftrat und im Blute L.e.-Zellen nachgewiesen wurden, wird auf aktuelle Probleme der pararheumatischen Krankheiten (Kollagenkrankheiten) und der prim. chron. Polyarthritis eingegangen. Eine andere Gruppe chronischer Krankheiten des Bindegewebes ist klinisch durch das Auftreten der *Dupuytren*schen Kontraktur charakterisiert, die bei einem bisher unbekannten Prägungsfaktor als ein Spätphänomen aufzufassen ist.

Summary: The case history of a sclerodermia limited almost completely to the left side of the body, during which a rheumatic syndrome due to an allergy occurred while L. e. cells were found in the blood, is taken as an example for going into current problems of pararheumatic diseases (collagen diseases) and of primary chronic polyarthritis. Another group of chronic diseases of the connective tissue is characterised clinically by the occurrence of Dupuytren's contraction which must be considered as a late phenomenon with a so far unknown determining factor.

Résumé: A la lumière d'un cas de sclérodermie, limitée presque uniquement à la partie gauche du corps, où se manifesta un syndrome rhumatismal d'origine allergique avec constatation de cellules L. e. dans le sang, l'auteur se penche sur les problèmes actuels des affections pararhumatismales (affections collagènes) et de la polyarthrite primo-chronique. Un autre groupe d'affections chroniques du tissu conjonctif est caractérisé cliniquement par l'apparition de la maladie de *Dupuytren* qui doit être considérée comme un phénomène tardif en présence d'un facteur inconnu à ce jour.

Das Bindegewebe ist in den letzten Jahren mehr und mehr zum Gegenstand intensiver medizinischer Forschung geworden, an der nicht nur die Morphologie, Biochemie, Serologie und die Pathologie, sondern auch verschiedene klinische Disziplinen Anteil haben. Im Rahmen der inneren Medizin ist besonders das Gebiet des **Rheumatismus** einschließlich der Gruppe **pararheumatischer Krankheiten** (Kollagenkrankheiten) in Fluß gekommen. In Verbindung mit der ätiologischen Aufklärung des rheumatischen Fiebers und der Auffindung immunbiologischer Faktoren bei der prim. chron. Polyarthritis ist die Frage nach der klinischen Entität dieser Krankheiten aktuell geworden. Großes Interesse weckte der Befund, daß der „Rheuma-Faktor" auch bei Kollagenkrankheiten vorkommen kann und daß andererseits „L.e.-Zellen" bei der prim. chron. Polyarthritis, insbesondere ihrer malignen Verlaufsform, beobachtet werden.

Die **Ätiologie** der prim. chron. Polyarthritis ist ebenso wie die Ätiologie der Kollagenkrankheiten noch ungeklärt. Mit einem gewissen Recht wird daher die Auffassung vertreten, daß das akute rheumatische Fieber und der prim. chron. Gelenkrheumatismus verschieden definierbare Entitäten darstellen. Da ihre Unterscheidung nicht nur klinisch, sondern auch mit Hilfe serologischer Methoden möglich ist, erhebt sich die Frage nach der Bedeutung der immunbiologischen Faktoren. Ist das Auftreten des Rheuma-Faktors und auch des L.e.-Faktors lediglich der Ausdruck einer Begleit- oder Folgereaktion ohne pathogenetischen Einfluß, oder aber handelt es sich um Faktoren, welche in die Pathogenese der chronischen Bindegewebskrankheiten eingreifen? Es ist durchaus möglich, daß beide Faktoren jeweils einen bestimmten Grad reaktiver Störungen ausdrücken und ihnen nur eine relative Spezifität zukommt.

Der **Rheuma-Faktor** ist ein Antikörper gegen γ-Globulin, man kann auch sagen, ein Anti-Antikörper, der im zirkulierenden Blut an sein Antigen gebunden ist (*Thomas* [1]). In welcher Weise dieser Antigen-Antikörper-Komplex bei der prim. chron. Polyarthritis die Gelenke schädigt und ob er sie überhaupt schädigt, ist vorerst nicht geklärt. Eine prim. chron. Polyarthritis kann klinisch bereits viele Monate bestehen, ohne daß der Rheuma-Faktor gefunden wird. Er pflegt erst später in Erscheinung zu treten. Der **L.e.-Faktor** stellt einen Autoantikörper dar, der unmittelbar gegen Desoxyribonukleinsäure (DNS) des Zellkerns oder gegen eine Kombination von DNS mit anderen nuklearen Substanzen gerichtet ist. Man findet diesen L.e.-Faktor in mehr als $^1/_5$ der Fälle von prim. chron. Polyarthritis als ein Zeichen dafür, daß die prim. chron. Polyarthritis und der Lupus erythematodes disseminatus einander verwandt sind. Allerdings ist noch nicht klargestellt, ob der L.e.-Faktor für die bei dem Lupus eryth. dissem. auftretenden Schäden wirklich verantwortlich ist. Immunchemisch handelt es sich um ein γ-Globulin, das mit DNS verschiedener Herkunft (Mensch, Tier, Bakterien) reagiert (*Seligmann* [2]). Das L.e-Phänomen wird sowohl von Antikörpern ausgelöst, die gegen DNS gerichtet sind, als auch von solchen, welche gegen Nukleoprotein gebildet werden. Da der gegen DNS gerichtete Antikörper auch mit heterologen und speziell bakteriellen DNS reagiert, kann daran gedacht werden, daß eine Heterosensibilisierung mit Bakterien vorausgegangen ist (*Miescher* und *Strässle* [3]). Zu beachten ist, daß gesunde, vitale Zellen von dem L.e.-Faktor nicht angegriffen werden und daher unter normalen Bedingungen das L.e.-Phänomen in vivo nicht vorkommt. Obwohl der L.e.-Faktor primär nicht zytotoxisch bzw. pathogen ist, wäre es möglich, daß die Antigen-Antikörperreaktion mit den Zellkernen bereits nicht mehr vitaler Zellen sekundär pathogen wirkt und somit das Bindegewebe alteriert (*Voisin* [4]).

Marmont (5) beobachtete das L.e.-Phänomen in zahlreichen Fällen einer prim. chron. Polyarthritis, fand allerdings viel häufiger sogenannte Pseudo-L.e.-Zellen, d. h. Nukleophagozytosen von noch weitgehend differenziertem Kernmaterial als das typische, voll ausgeprägte L.e.-Phänomen. Er stellte die Hypothese auf, daß zwischen dem L.e.-Phänomen des Lupus eryth. dissem., der prim. chron. Polyarthritis und vielleicht auch dem Pseudo-L.e.-Phänomen nur quantitative Unterschiede in der Konzentration antinuklearer Faktoren bestehen.

Das L. e. - Phänomen kommt auch bei der **Sklerodermie** vor, allerdings sind bisher nur wenige Fälle beschrieben worden (vgl. *Marmont* [5]). *Marmont* selbst fand unter 9 Fällen mit einer Sklerodermie L.e.-Zellen in 2 Fällen, in einem weiteren Falle L.e.-Zellen ähnliche Gebilde und in 2 weiteren Fällen „Tart"-Zellen. In den beiden Fällen mit L.e.-Zellen war auch der Rheuma-Faktor (RA-Test) nachzuweisen. Bei einigen anderen Sklerodermie-Kranken war der Rheuma-Faktor gleichfalls vorhanden, aber es fehlten die L.e.-Zellen. In Tab. 1 sind die Laborbefunde der 3 wichtigsten Fälle zusammengestellt. 4 Sklerodermie-Fälle der generalisierten Form wiesen weder L.e.-Zellen noch L.e.-like-Zellen auf. Die 3 in Tab. 1 erwähnten Fälle waren charakterisiert durch die Akrosklerose bzw. in einem Falle durch eine lokalisierte Sklerodermie.

Tabelle 1

Sklerodermien, Laborbefunde und L.e.-Studien (aus *Marmont* [5])

Fall	BSG	Elektrophorese %	C-reakt. Protein	Rheuma-Faktor	L.e.-Zellen	L.e.-ähnliche Zellen	„Tart"-Zellen
7. Akrosklerose ♂ 60	90 mm 1 St.	A 36 α 20 β 10 γ 34	++	+	+	++	+
8. Akrosklerose ♀ 44	70 mm 1 St.	A 25 α 25 β 10 γ 40	+	—	—	+	+
9. lokalisiert ♀ 53	90 mm 1 St.	A 33 α 16 β 13 ν 38	+	+	+	++	+

In diesem Zusammenhang ist ein von uns kürzlich beobachteter **Fall** von Bedeutung.

R., Ilse, jetzt 38 J., Anamn.: Beide Eltern leben, Vater Thrombosen, Ulcera cruris; Mutter Spondylose, Asthma.

Selbst: 1936 akute Polyarthritis rheumatica (rheumatisches Fieber), oft Anginen.

1954 Tonsillektomie. 1948 Partus.

1957 „Gefühl der Blutstauung" li. Unterschenkel. Wegen Phlebothrombose Behandlung in einer chirurgischen Klinik. Entlassung mit Zinkleimverband. Später traten flache Blasen am li. Unterschenkel auf; als Sklerodermie diagnostiziert.

1958 „weiße und braun pigmentierte" Stellen im Gesicht, am Rumpf, li. Arm, die zugleich derb anzufühlen waren.

1959, Herbst: Starke Schmerzen der großen und kleinen Gelenke (Schulter-, Ellbogen-, Hand-, weniger der Knie- und Knöchelgelenke. Beidseitig).

19. 11. 1959 stationär Medizinische Universitätsklinik Leipzig.

Befund: Sklerodermie mit fast ausschließlichem Befall der linken Körperhälfte („Hemi-Sklerodermie"), nur im Rücken begrenzt

Übergreifen auf die re. Körperseite. (Vgl. Abb. 1 und 2)*). Keine sicheren Zeichen der viszeralen Sklerodermie. Starke Schmerzhaftigkeit der genannten Gelenke bei aktiver und passiver Bewegung.

Laborbefunde: BSG 62/104; Hb. 80% Ery. 4,1 Mill., Leuko. 7500, Stabk. 5%, Segm. 30%, Lympho. 21%, Mono. 2%, Mastzellen 1%, Eosinophile 41% (!) (mit einzelnen Plasmavakuolen).

Fibrinogen i. Ser. 406 mg%; *Mancke-Sommer* 30 mg%; *Weltmann* R 7½; Cadm. Reaktion + Thymolprobe pos., Ges.-Eiw. i. Ser. 7,56g%. Elektrophorese: Alb. 38,2%, α_1-Glob. 3,8%, α_2-Glob. 7,2%, β-Glob. 16,3%, γ-Glob. 34,4%.

Rest-N., U+, U−, Ca˙˙, K˙, Na˙ i. Ser. normal, Indikan neg.

Blutzucker 72 mg%, proteingeb. Hexosen 100 mg%, Hexosamin 69 mg%. Eisen i. Ser. 46 γ%. Ges.-Cholesterin i. Ser. 227 mg%.

ACTH-Test (40 mg): 1925 / 1231; 1628 / 981; S. G. O. T.: 25 E.

Serologie: AST 1 : 200; *Svartz-Schlossmann* 1 : 32; Latex-Test zweifelhaft. C-reaktives Protein pos. Kälteagglutinine 1 : 8 pos.

L.e.-Zellen: Bei der Aufnahme zunächst nicht nachweisbar, sondern später gefunden (s. Abb. 3).

Weitere Befunde: RR 120/80; Urin o. B.; Ekg o. B.; Phonokardiogramm leises funkt. systolisches Geräusch 4. I. C. R. li.

Röntgen: Im Sagittalbild in Höhe von LW 4 ein Konglomerat verkalkter Bauchraumdrüsen. Ösophagus o. B. Lungen: Im re. Unterfeld etwas vermehrte Streifenzeichnung, kein sicherer Befund. Multiple Verkalkungen des Nucleus pulposus im Bereich der BWS (s. Abb. 4), auch der Wirbel-, Deck- und Bodenplatten der BWS.

Therapie: Bettruhe, Prothazin (Atosil), Prednison. Daraufhin Abfall der Eosinophilen auf 11 bis 8%, Anstieg der Lymphozyten und Monozyten. Verschwinden der Gelenkschmerzen, Weicherwerden der Haut, subjektiv wesentliche Besserung.

Weiterer Verlauf: April 1960 Wiederaufnahme. Artikuläre Symptome nicht wieder aufgetreten. Eosinophile wieder 23%, BSG 19/25. Sklerodermisch veränderte Haut weicher geblieben, aber wieder „Blasen" über der sklerodermisch veränderten Haut des li. Unterschenkels. Abermals Behandlung mit Prednison. Latex-Test jetzt neg., Eosinophile nur noch 3%. Pharmakodynamischer Heilschlaf mit Phenothiazinen (Propaphenin, Prothazin entspricht Megaphen, Atosil) über 4 Tage (vgl. auch *Emmrich* [6], *Emmrich* und *Petzold* [7]). Nach dem Heilschlaf weitere Erweichung sklerodermisch veränderter Hautpartien. Rückgang der entzündlichen, oberflächlichen Hautveränderungen am li. Unterschenkel.

Epikritisch ist zu diesem Fall zu bemerken: In der Anamnese findet sich bei familiärer Belastung (Allergie) eine typische akute Polyarthritis rheumatica (akutes rheumatisches Fieber), im Anschluß an eine Thrombose des li. Unterschenkels kommt es zu einer „Hemisklerodermie", 2 Jahre später zu einem „rheumatischen Syndrom" mit Befall größerer und kleinerer Gelenke beidseits. Die Eosinophilie weist auf die allergische Komponente hin. Eine erste Behandlung mit Prednison läßt die Eosinophilie zurückgehen und beseitigt das rheumatische Syndrom. Die wiederholte Prednisonbehandlung bessert die Sklerodermie, heilt sie jedoch nicht. Eine anschließend durchgeführte Heilschlafbehandlung führt zu einer weiteren Erweichung sklerodermisch veränderter Hautbezirke. Auch nach dieser Behandlung sind L.e.-Zellen im Blute vorhanden.

Das Vorkommen des L.e.-Phänomens bei der Sklerodermie ist auf Grund unserer heutigen Kenntnisse als Zeichen der **Aktivität** des Krankheitsprozesses zu deuten. In gleicher Weise ist auch das Hinzutreten des rheumatischen Syndroms bzw. der Nachweis des rheumatischen Faktors zu verstehen. Die Grundlage der sich klinisch überschneidenden Krankheitsbilder mit dem gleichzeitigen Vorkommen serologischer Faktoren („biologic overlapping") ist das gemeinsame hyperergische auto-immune Reaktionsmuster (commun hyperergic auto-immune reactive pattern) (*Marmont* [5]). In das von *Marmont* angegebene Schema eines Vergleichs der aktiven und inaktiven Stadien der „rheumatoid arthritis" (prim. chron. Polyarthritis) und der Sklerodermie läßt sich der oben beschriebene Fall nur bedingt einordnen. Zweifellos liegt ein aktives Geschehen vor, eine progrediente Systematisierung der Sklerodermie. Wohl ist das L.e.-Zellen-Phänomen nachweisbar und eine γ-Hyper-Globulinämie, es fehlt aber die Vermehrung der α_2-Globuline, und der Rheuma-Faktor ist nur andeutungsweise vorhanden (*Svartz-Schloßmann* 1:32, Latex-Test ist angedeutet pos., später nach Prednison neg.). Wir sind daher der Meinung, daß keine echte prim. chron. Polyarthritis vorlag, sondern lediglich ein Rheumatoid, ein allergisch bedingtes rheumatisches Syndrom, das therapeutisch leicht beeinflußbar war.

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1469.

Besondere Beachtung verdient die Anamnese, aus der hervorgeht, daß die Pat. 13 Jahre vor dem Manifestwerden der Sklerodermie eine akute Polyarthritis rheumatica durchgemacht hat. Die akute Polyarthritis rheumatica und die Sklerodermie sind klinisch verschiedene Entitäten. Ihre gemeinsame Grundlage ist in einer konstitutionellen Komponente zu sehen, wie wir auch wiederholt beobachtet haben, daß einer in der Jugend durchgemachten Polyarthritis Jahrzehnte später eine prim. chron. Polyarthritis oder eine andere, den allergischen Formen zuzuzählende rheumatische Erkrankung nachfolgen kann.

Die in unserem Falle nahezu ausschließlich auf die linke Körperhälfte begrenzte Lokalisation der Sklerodermie ist nicht anders zu erklären, als daß das ZNS in die Störung einbezogen wurde. Eine **allergische Enzephalitis** ist vom Tierversuch gut bekannt, man kann sie am sensibilisierten Tier gegen eigenes oder fremdes Hirngewebe unschwer erzeugen (*Rivers* [8], *Paterson* u. *Schwentker* [9], *Paterson* [10]). Am Gehirn finden sich Bezirke einer fleckenförmigen Demyelination und entzündliche Veränderungen an den Venen und Venolen. Die dabei auftretenden mononukleären Zellen scheinen zum größten Teil Plasmazellen zu sein. Es ist nun denkbar, daß die frühe Sklerodermie sehr bald zu einer umschriebenen allergischen Enzephalitis führt. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß auch die prim. chron. Polyarthritis häufig eine Mitbeteiligung des ZNS erkennen läßt.

Die Gruppe der chronischen Bindegewebskrankheiten steckt voller Probleme. Damit ist nicht nur die **Problematik der Beziehungen** zwischen dem Lupus erythematodes disseminatus und der prim. chron. Polyarthritis rheumatica oder auch dem akuten rheumatischen Fieber, der Beziehungen zwischen der Sklerodermie und dem Rheumatismus, der Sklerodermie und dem L.e.-Phänomen gemeint, sondern auch die Problematik derjenigen Faktoren, die für die Prägung dieser Krankheitsbilder und für ihre Lokalisation verantwortlich sind.

Sicher gibt es noch andere Gruppen chronischer Bindegewebskrankheiten, die der Kliniker vorerst nur beschreiben kann. Als ein Beispiel sei die **Dupuytrensche Kontraktur** genannt, die eine lokalisierte Sklerose darstellt, deren Prägungsfaktor im gemeinsamen Auftreten mit anderen Krankheiten des Bindegewebes zu suchen ist (*Emmrich* [11]). Wie der Rheumafaktor bei der prim. chron. Polyarthritis oder auch das L.e.-Zellen-Phänomen bei Rheumatismus und pararheumatischen Krankheiten, so kann die *Dupuytren*sche Kontraktur ein Spätphänomen sklerosierender Prozesse sein, vorerst ein nur klinisch faßbares Spätphänomen, das jedoch nicht obligat ist. Am häufigsten beobachtet man die *Dupuytren*sche Kon-

traktur im Zusammenhang mit dem Lungenemphysem und der Arteriosklerose. Wir konnten ihre Entstehung aber auch feststellen bei der prim. chron. Polyarthritis rheumatica und in einem Einzelfall bei einer produktiv zirrhotischen, kavernösen und aperten Lungentuberkulose.

Th. *Linda,* 52 J., seit 1952 Lungentuberkulose, damals Pneumothorax rechts. Wiederholte stationäre und Heilstättenbehandlung. Erhebliche Verschwartung rechts. Vitalkapazität 1,3 l. Seit 1 J. Entwicklung einer *Dupuytren*schen Kontraktur, an der linken Hand stärker als rechts (Abb. 5). Keine Gelenkaffektion.

Welcher Faktor für die Prägung der *Dupuytren*schen Kontraktur verantwortlich ist, weiß man nicht. Möglicherweise spielt der Verlust an elastischen Fasern bzw. ihre irreversible Veränderung durch pathogene Faktoren eine Rolle. Es ist auch noch nicht einmal entschieden, ob im Alter und ob nach traumatischen oder durch längere Krankheit bedingtem Verlust elastische Fasern neu gebildet werden.

Schrifttum: 1. Thomas, L.: J. chron. Dis., 10 (1959), S. 423. — 2. Seligmann, M.: „Immunpathologie" 1. internat. Symposium. B. Schwabe, Basel/Stuttgart (1959), S. 402. — 3. Miescher, P. u. Strässle, R.: wie unter 2., S. 454. — 4. Voisin, G.: wie unter 2., S. 467. — 5. Marmont, A.: wie unter 2., S. 479. — 6. Emmrich, R.: Proceedings of the third Intern. Congr. of Intern. Med., S. 394; Almquist und Wiksell, Stockholm (1954). — 7. Emmrich, R. u. Petzold, H.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1003. — 8. Rivers, T. M. u. Schwentker, F. F.: J. exp. Med., 61 (1935), S. 689. — 9. Paterson, P. J.: in Lawrence, M. S., „Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states", New York (1959), P. B. Hoeben, Inc. — 10. Paterson, P. J.: Fed. Proc., 18 (1959), S. 591. — 11. Emmrich, R.: „Chronische Krankheiten des Bindegewebes". VEB. Georg Thieme, Leipzig (1959).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Emmrich, Leipzig C 1, Johannisallee 32, Med. Univ.-Klinik.

DK 616 - 018.2

Aus der Klinik für Stoffwechselkrankheiten im Cantacuzino-Krankenhaus, Bukarest (Chefarzt: Prof. Dr. med. *I. Pavel*)

Über die Statistik des Diabetes mellitus

Ihre Bedeutung für die Prophylaxe

von I. PAVEL

Zusammenfassung: Die Wirkung einer absoluten Prophylaxe, die ausschließlich auf den erworbenen Diabetes abzielt, ergibt sich aus der genauen Kenntnis des Verhältnisses des heredo-familiären gegenüber dem erworbenen Diabetes. Wir schlagen dafür eine neue statistische Methode vor:

a) Wiederholte Prüfung im Laufe der Zeit, um neue Diabetesfälle in Familien zu entdecken, in denen am Anfang nur ein einziger Fall existierte (der also fehlerhaft als erworbener Diabetesfall betrachtet werden könnte).

b) Eine auf Diabetiker-Familien (anstatt auf diabetischen Individuen) gegründete Statistik. Diese Vorsichtsmaßregel ist notwendig geworden seit der Vermehrung der Diabetiker heredo-familiären Ursprungs, durch häufigere Erreichung des Zeugungsalters und seitdem Schwangerschaften bei diabetischen Frauen geläufig wurden.

Für die ersten 1000 im Bukarester Antidiabeteszentrum eingetragenen Familien, die 17—20 Jahre untersucht worden sind, beträgt der Anteil der Familien mit heredo-familiärem Diabetes 426‰. Die übrigen 574‰ müßten, wenigstens bis heute, als Diabetiker erworbenen Ursprungs betrachtet werden.

Die Kenntnis vom erworbenen Diabetes muß verbreitet werden, um eine absolute Prophylaxe, die wir für möglich halten, zu fördern. (Erworbener Diabetes = ohne erbliche Anlage.) — Dafür sprechen die Beobachtungen in der menschlichen Klinik sowie die experimentellen, bei Tieren mit normalem Pankreas, also ohne jede erbliche Anlage, erzeugten Diabetes kontrainsulären Ursprungs.

Die Inversion des — heute negativen — Verhältnisses der Zahl der Familien mit heredo-familiärem Diabetes gegenüber den Familien mit erworbenem Diabetes wird zukünftig die Wirksamkeit der absoluten Prophylaxe auf den erworbenen Diabetes erkennen lassen.

Summary: The effect of absolute prophylaxis aimed exclusively at acquired diabetes is measured by a precise knowledge of the relationship between heredo-familiar diabetes and acquired diabetes. For that purpose, we suggest a new statistical method:

a) Repeated tests over a period of time in order to discover new cases of diabetes in families in which there was only one case in the beginning (which could be regarded erroneously as a case of acquired diabetes).

b) Statistics based on families of diabetics (instead of on diabetic individuals). This precautionary measure has become necessary since the increase in the number of diabetics of heredo-familiar origin. This increase is due to the fact that the procreative age is reached more frequently and that pregnancies among diabetic women have become common.

For the first 1000 families registered at the Bukarest antidiabetic center, which had been examined for 17 to 20 years, the proportion of families with heredo-familiar diabetes is 426‰. The remaining 574‰ must be considered, at least until now, as diabetics of acquired origin.

The knowledge on acquired diabetes must be spread in order to promote absolute prophylaxis which we consider possible. (Acquired diabetes = hereditary predisposition). — This assumption is supported by the observations in human case histories as well as by the observations in diabetes of contrainsular origin provoked experimentally in animals with a normal pancreas, that is, without any hereditary predisposition.

The inversion of the currently negative proportion of the number of families with heredo-familiar diabetes to the number of families with acquired diabetes will make it possible in the future to recognize the effectiveness of absolute prophylaxis on acquired diabetes.

Résumé: L'effet d'une prophylaxie absolue portant exclusivement sur le diabète contracté se chiffre par une connaissance précise du rapport entre le diabète hérédo-familial et le diabète contracté. L'auteur, pour cette raison, propose une nouvelle méthode statistique.

a) Contrôle répété dans le temps pour découvrir de nouveaux cas de diabète dans des familles où initialement un cas seul existait (lequel, par conséquent, pourrait être faussement considéré comme un cas de diabète contracté).

b) Une statistique basée sur des familles de diabétiques (au lieu de l'être sur des individus diabétiques). Cette mesure de précaution est devenue indispensable depuis l'accroissement des diabétiques d'origine hérédo-familiale, par atteinte plus fréquente de l'âge de procréation et depuis que les grossesses sont devenues courantes chez des femmes diabétiques.

Pour les 1000 premières familles enregistrées au centre antidiabétique de Bucarest et examinées de 17 à 20 ans, la proportion des familles atteintes de diabète hérédo-familial est de 426‰. Les autres 574‰, du moins jusqu'à ce jour, devraient être considérés comme des diabétiques d'origine contractée.

La connaissance du diabète contracté doit être propagée en vue de favoriser une prophylaxie absolue que l'auteur estime possible. (Diabète contracté = disposition héréditaire). — Dans ce sens plaident les observations faites en clinique humaine, de même que les observations expérimentales effectuées sur des animaux à pancréas normal, donc sans la moindre disposition héréditaire à la production d'un diabète d'origine contra-insulaire.

L'inversion de la relation — aujourd'hui negative — du nombre des familles atteintes de diabète hérédo-familial par rapport aux familles atteintes de diabète contracté permettra de constater dans l'avenir l'efficacité de la prophylaxie absolue sur le diabète contracté.

Aus der genaueren Kenntnis der Zahl der Diabetiker erblichen Ursprungs (oder der als solche betrachteten Patienten) ergeben sich die heutigen Möglichkeiten der absoluten[1]), der echten Prophylaxe dieser Krankheit: Alle Diabetesfälle, die keine erbliche Anlage vorweisen können, sind äußeren Faktoren zugeschrieben, also als erworben betrachtet werden. Wir hoffen, bei solchen Fällen mit prophylaktischen Maßnahmen, die die immer wachsende Zahl der Diabetiker drücken werden, wirken zu können. Die genaue Schätzung des erblichen Diabetes wird aber durch viele Schwierigkeiten verhindert.

Außer denjenigen Spezialisten, die (nach *Umber*) jeden Diabetes als erblich betrachten, gibt es noch andere, für die die objektiven Schwierigkeiten der Abschätzung so groß sind, daß sie es vorziehen zu behaupten, daß man nur eine Anlage zum Diabetes erben würde (*Katsch, Hanhart, Joslin, Bertram, Gunther* etc.). Was die Bedeutung dieser diabetogenen Anlage betrifft, so soll sie, nach *Katsch*, sehr gering sein. In einem großen Teil der Fälle sei sie nur ein „Schicksal zur Krankheit".

Wir sind aber nicht dieser Meinung. Als Stütze zu unserer Behauptung, daß es einen reinen erworbenen Diabetes gibt, erinnern wir daran, daß heute (außer den Beobachtungen und klinischen Beweisen, die wir während der 20 letzten Jahre gebracht haben) auch experimentelle Beweise vorhanden sind[2]). Der Diabetes kann experimentell auf mehrfache Weise erzeugt werden, ohne daß eine vorherige hereditäre Insuffizienz des Pankreas vorliegt. Dasselbe gilt für den Menschen. Es gibt auch Massen„experimente" beim Menschen: In Afrika leiden die Neger nicht, oder sehr selten, an Diabetes; doch in den USA (*Joslin*) erkranken sie ebensooft wie die Weißen unter denselben Lebensumständen.

Man könnte den Prozentsatz des erworbenen Diabetes, indirekt, aus den Prozentsätzen des erblichen Diabetes ausrechnen. Letztere sind aber schwer festzustellen. Das unmittelbare Suchen nach Diabetes in der Familie bei nur einem einzigen Kranken und in einer einzigen Untersuchung ist ungenügend. Der Versuch, den Diabetes in einer Familie systematisch durch Urin- und Blutzuckeranalyse (oder sogar durch Glukosebelastungsproben bei offenbar noch gesunden Familienmitgliedern) aufzuspüren, bezieht sich nur auf einen bestimmten Augenblick des Lebens. In der Familie eines Zuckerkranken kann aber der zweite Fall von Diabetes viel später erscheinen: bis 100 Jahre später! (Andererseits könnte der Diabetes ebensogut bei einem in Kinderjahren verstorbenen Bruder oder bei einem durch Fehlgeburt verschwundenen Individuum existieren, falls diese überlebt hätten.) Um diese charakteristischen Schwierigkeiten der menschlichen Genetik zu umgehen und da wir überzeugt sind, daß wir im nichterblichen Diabetes eine absolute Prophylaxe erlangen könnten, haben wir eine andere Methode gesucht, um den Prozentsatz an erblichen und — durch Analogieschluß — den an erworbenen Diabetes festzustellen.

[1]) Unter absoluter Prophylaxe verstehen wir diejenige, die das Auftreten des Diabetes verhindern könnte, und nicht jene, die diese Krankheit frühzeitig aufspürt. Die absolute Prophylaxe zielt also auf den erworbenen Diabetes (d. h. jene Form, die exogenen Ursachen zugeschrieben werden kann) ab. Was den erblichen Diabetes betrifft, so kann noch nicht die Rede von einer absoluten Prophylaxe sein (I. Pavel. News Bull. London. Vol. IV. 1958. Nr. 2. S. 18.)

[2]) I. Pavel: Étiologie acquise et héréditaire du diabète sucré. Le Diabète, Paris (1957), Nr. 2, S. 41—47.

Die Verschiebung dieses Prozentsatzes könnte später, wie wir noch zeigen werden, einen Test für die Wirksamkeit der von uns vorgeschlagenen prophylaktischen Maßnahmen bilden.

Methode: Unsere Schätzmethode besitzt zwei Eigenheiten:

1. Wir haben den Zeitfaktor (im Sinne der periodischen Untersuchung) benutzt, um den erblichen Diabetes möglichst sicher zu erfassen. Zu diesem Zwecke haben wir jedes zweite Jahr die heredo-familiäre Untersuchung aller Zuckerkranken, die im Antidiabeteszentrum von Bukarest eingeschrieben sind und bei denen man bei der ersten Untersuchung keinen Diabetesfall in der Familie entdeckte (also denen man beim ersten Kontakt keinen heredo-familiären Diabetesstammbaum aufzeichnen konnte), wiederholt. So haben wir Diabetesfälle entdeckt, die bei der ersten Untersuchung vergessen worden waren; ebenfalls haben wir, im Laufe der Jahre, das Erscheinen neuer Fälle in Familien von Diabetikern entdeckt, die ursprünglich unbekannt waren. Wenn die Zeit gut und dauerhaft genutzt wird — d. h. auch über die Lebensgrenze des Forschers hinweg —, so reduziert sie die Unsicherheit, die der vorzeitige Tod einiger Mitglieder einer Familie vor dem möglichen Erscheinen der Zuckerkrankheit oder sogar der Mangel an direkter Nachkommenschaft verursacht. — Die Wiederholung der Untersuchung nach einiger Zeit begrenzt die Gefahr, irgendeinen erblichen Diabetes durch geringe Zahl oder Mangel an Nachkommenschaft zu übersehen; in späteren Jahren kann man vielleicht doch bei einem näheren oder entfernteren Verwandten einen Diabetesfall feststellen. Dank dieser Methode sind wir sicher, daß — wenn in den Familien mit einem einzigen Zuckerkranken im Laufe der Zeit kein anderer Fall von Diabetes bei Verwandten aufsteigender, absteigender oder kollateraler Linie erscheint — die Annahme des exogenen oder erworbenen Ursprungs des Diabetes in den folgenden Jahrzehnten sich bekräftigen wird.

Zu diesem Zwecke haben wir auf großen Kartons den Stammbaum gezeichnet, der während ungefähr 100 Jahren periodisch ergänzt oder verändert werden soll — also über die Zeitspanne hinweg, die ein Untersucher kontrollieren kann. Ich habe dieses Werk begonnen, da ich annehme, daß im Rhythmus, in dem die diabetische Morbidität wächst, das weiter andauernde Fehlen von absoluten prophylaktischen Maßnahmen (die vorwiegend der Unkenntnis der Existenz und des Quantums des erworbenen Diabetes zuzuschreiben sind) die Lage erschwert. Unsere Nachfolger werden sich also in derselben Klemme befinden, d. h. mit Verspätung von einer oder mehreren Generationen. Wir berichten inzwischen über das erste Ergebnis dieser Studienmethode, die 15 bis 20 Jahre Beobachtungen umfaßt.

Bevor wir diese Resultate darlegen, geben wir noch einige ergänzende Kommentare über den erblichen Diabetes:

a) Obwohl ein Diabetes gleichzeitig (oder sukzessiv während mehrerer Generationen) von zwei oder mehreren Mitgliedern einer Familie erworben sein könnte, diese Möglichkeit aber nur schwer nachträglich demonstrierbar ist, und um jede Kontroverse

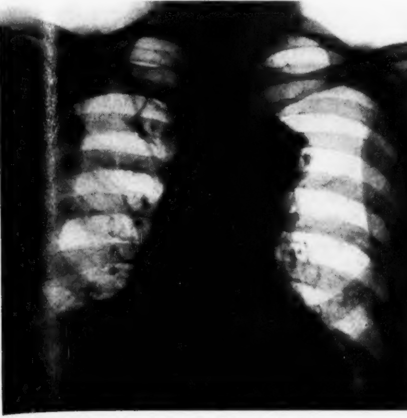


Abb. 3: Lues-Aortenaneurysma (Übers.-Aufn.).

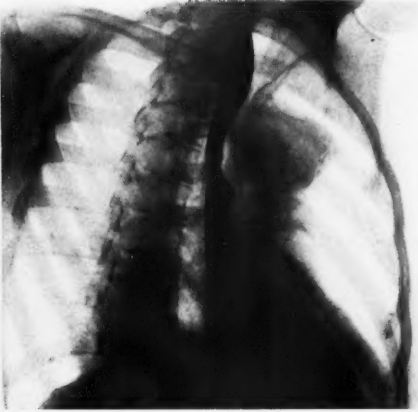


Abb. 4: Im 1. Schrägdurchm. m. Ösophagusfüllg., ohne Pn. M.

Abb. 5: Seitl. Tomogramm, mit Pn. M.

Abb. 6: Zystisches Thymom (Übers.-Aufn., ohne Pn. M.).

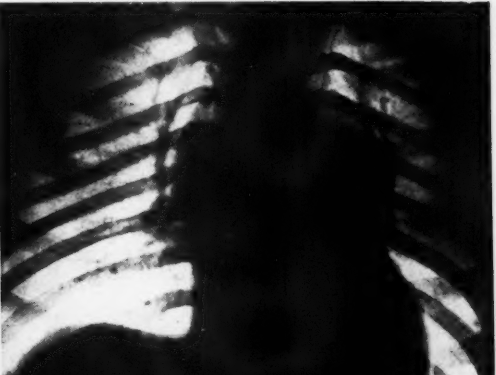


Abb. 7: In Kipplage, mit Pn. M.



Abb. 8: Seitl. Tomogr., mit Pn. M.



Abb. 9: Kleinzelliges Epitheliom (Übers.-Aufn.).



Abb. 10: Sagitt. Tomogr., 12 cm, mit Pn. M.



Abb. 11: Sagitt. Tomogr., 14 cm, mit Pn. M.

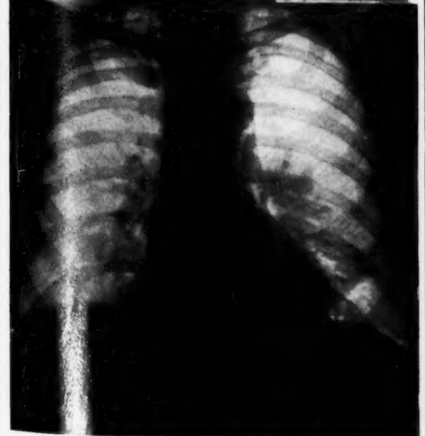


Abb. 12: Epidermoides Epitheliom (Übers.-Aufn.).



Abb. 13: Sagitt. Tomogramm, mit Pn. M.



Abb. 14: Seitl. Tomogramm, mit Pn. M.

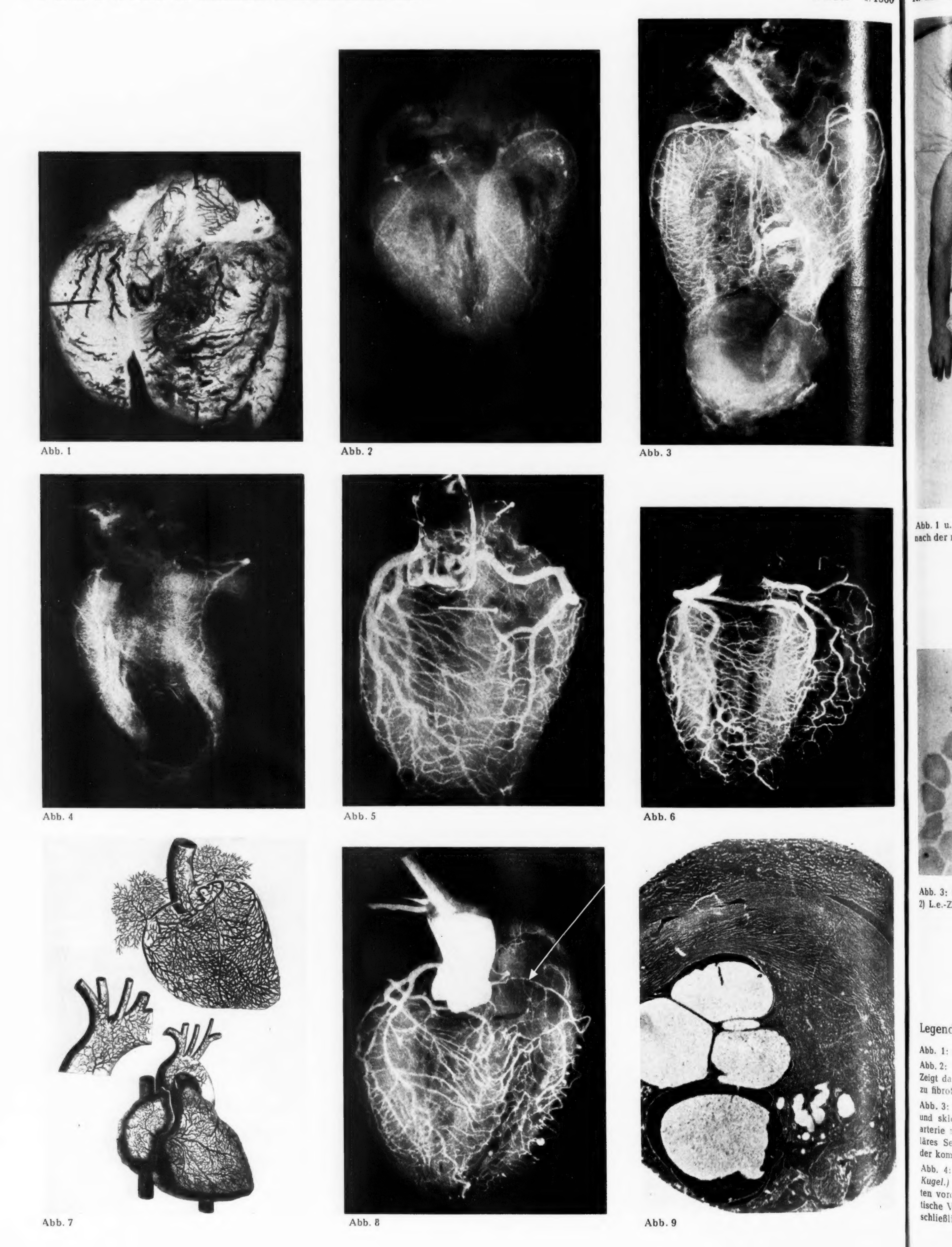


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

Abb. 4

Abb. 5

Abb. 6

Abb. 7

Abb. 8

Abb. 9





Abb. 1 u. 2: S k l e r o d e r m i e , fast nur auf die linke Körperhälfte begrenzt, nur im Rücken auch nach der rechten Seite übergreifend.



Abb. 4: S k l e r o d e r m i e (derselbe Fall wie Abb. 1 u. 2), Verkalkung des Nucleus pulposus, osteochondrotische Veränderungen (BWS).

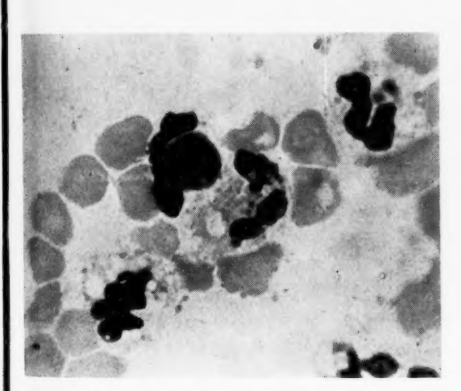


Abb. 3: S k l e r o d e r m i e (derselbe Fall wie Abb. 1 u. 2) L.e.-Zelle.



Abb. 5: *D u p u y t r e n*s c h e K o n t r a k t u r bei Lungentuberkulose (52j. Frau).

Legenden zu S. Ritter u. A. Haas: Der Herzinfarkt in amerikanischer Sicht

Abb. 1: Myokard-Infarkt mit sekundärer Vermehrung der kleinen Koronargefäße.

Abb. 2: Röntgenaufnahme von injiziertem Kontrastmittel. *(Ritter, Gross* und *Kugel.)* Zeigt das Ergebnis progressiver, degenerativer, okklusiver vaskulärer Erkrankung, die zu fibrotischem Myokardschaden und Herzmuskelschwäche führte.

Abb. 3: Sackartiges Aneurysma der linken Ventrikelspitze als Folge alter Thrombose und sklerotischen Verschlusses des deszendierenden Zweiges der linken Koronararterie nahe des Ursprungs. Alter Infarkt distal zur Vorderwand und intraventrikuläres Septum. Sklerotische Verengung aller übrigen Koronarzweige, einschließlich der kommunizierenden anastomotischen Zweige.

Abb. 4: Rücken-Vorder-Ansicht. Röntgenbild vom injiz. Herzen. *(Ritter, Gross* und *Kugel.)* Aneurysma der linken Ventrikelspitze. Sklerotische Obliteration des gesamten vorderen deszendierenden Zweiges der linken Koronararterie. Deutliche sklerotische Verengung aller anderen Zweige der rechten und linken Koronararterien, einschließlich der anastomotischen kommunizierenden Zweige. Fibrose und Verdünnung der Spitze und des intraventrikulären Septums. Fibrotische perikardiale Verwachsung mit verdünnter fibrotischer Spitze, wodurch Ruptur des Ventrikels verhütet wurde.

Abb. 5: Normales Arteriogramm der Koronarien im Alter von 30 Jhr.

Abb. 6: Physiologische Sklerose der rechten Koronararterien im Alter von 45 Jhr., bei normalem Herzen.

Abb. 7: Photoreproduktion der Zeichnung des frühesten, injizierten Spezimen von *Johannis Gaubius*, Amsterdam, Dezember 1645.

Abb. 8: Röntgenogramm nach arterieller Inj. zeigt beinahe vollständige Obliteration des Hauptastes der rechten Koronararterie.

Abb. 9: Photomikrogramm desselben Herzens wie in Abb. 8 durch den verengten Hauptast der A. coronaria d.

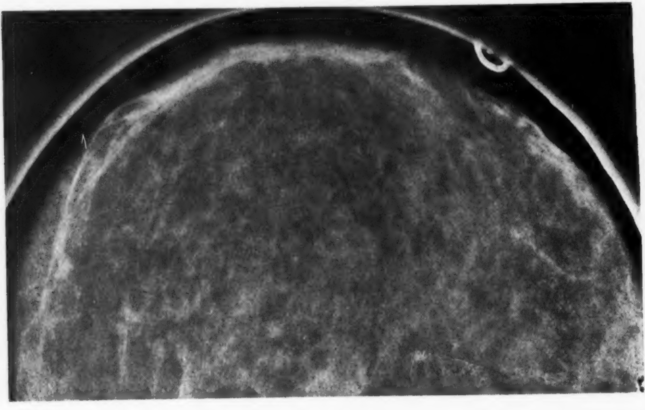


Abb. 1a

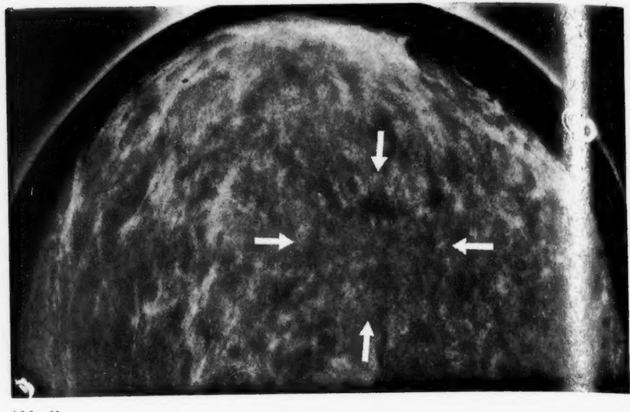


Abb. 1b



Abb. 1c

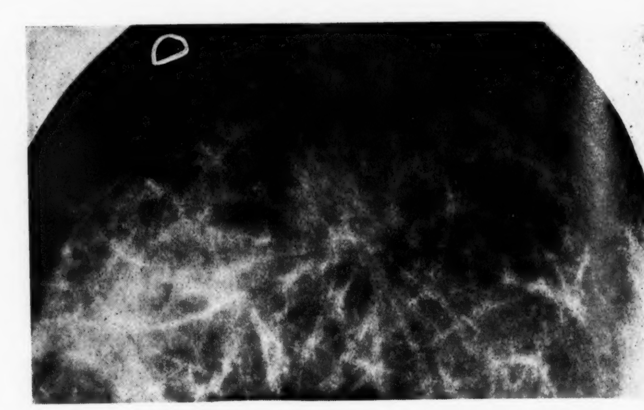


Abb. 2a

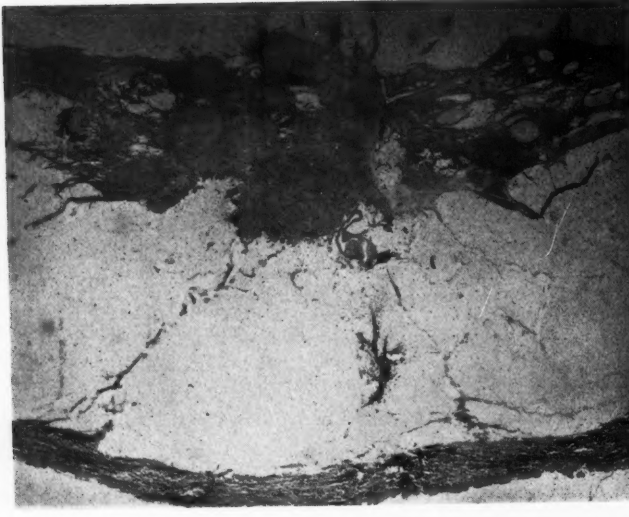


Abb. 2b

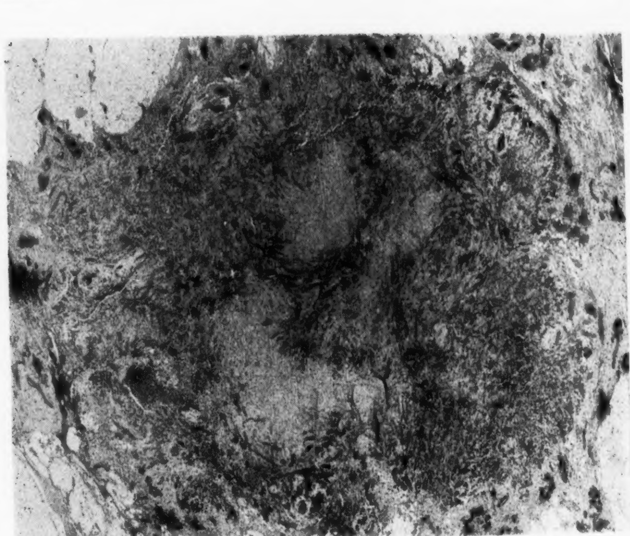


Abb. 3c

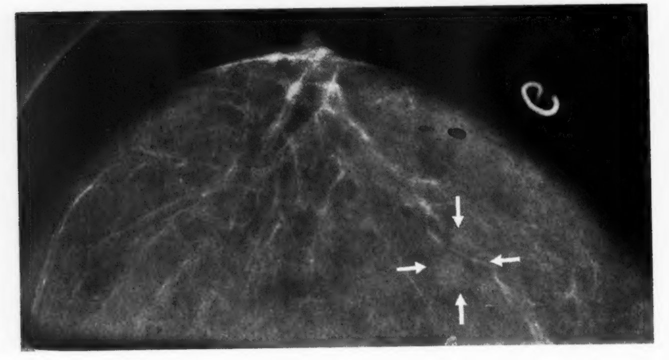


Abb. 3a



Abb. 3b

Die Legenden befinden sich auf Seite 1471

zu verhindern, schreiben wir immer dann, wenn ein zweiter Diabetiker im Stammbaum erscheint, den Fall obligatorisch dem heredo-familiären Ursprung zu.

b) Wir haben die Erblichkeit des Diabetes global betrachtet und als solche registriert, obwohl sie heute nicht mehr als gleichartig für alle Fälle angesehen werden kann, da es bestimmt mehrere pathogenetische Diabetestypen gibt. — Auch wenn wir zugeben müssen, daß, welch auch sein Ursprung sei, der Diabetes nur dann permanent wird, wenn das Pankreas erschöpft ist, ist es heute experimentell bewiesen, daß diese Pankreatisierung, ohne hereditäre Anlage (und zwar bei Tieren mit vorherigem intaktem Pankreas) erworben werden kann. — Es ist fraglich, ob derselbe erbliche Prozeß in einem Falle auf das Pankreas, in dem anderen auf den kontrainsulären Apparat: Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse etc. wirken kann.

2. Die zweite Eigenart der Methode ist, daß wir die Statistik auf Familien von Diabetikern und nicht auf individuelle Fälle aufgebaut haben. Das einfache Zählen der heredo-familiären Zuckerkranken ergibt nicht den genauen Prozentsatz des erblichen Diabetes (und implicite den des erworbenen Diabetes) aus folgenden Gründen: während der Insulin-Ära leben die Diabetiker länger. Sie heiraten und zeugen. Bei den zuckerkranken Frauen sind die Geburten jetzt fast normal. Selbstverständlich wird die Zahl der Diabetiker aus ein und derselben diabetischen Familie immer wachsen; dabei wird die Zahl der in Familien isolierten Fälle von Diabetes (d. h. die, welche wir bis zur Gegenprobe als erworben betrachten) augenscheinlich überdeckt bzw. vermindert. Doch für den letztlichen Zweck unserer Studie — die Prophylaxe des Diabetes — ist die absolute und relative Zahl der letzteren wichtig.

So wie wir es anderswo schon zeigten[2]), wird man in unserer Zeit die Wirksamkeit unserer absoluten Prophylaxe nur durch die Verminderung der Kranken mit erworbenem Diabetes (gegenüber denen mit erblichem Diabetes) beobachten können. Es ist aber offenbar, daß diese Verschiebung evtl. auch durch die wachsende Zahl der heredo-familiären Zuckerkranken erscheinen kann, falls man die Statistik individuell betrachtet. Deswegen haben wir eine auf Familien gegründete Statistik vorgeschlagen, da wir glauben, daß nur eine solche — auf eine immer im Laufe der Jahre verifizierte Zahl von heredo-familiären Diabetikerfamilien, gegenüber der Zahl der Familien mit einem einzigen Diabetiker begründete — Statistik gültige Aufschlüsse über die Wirksamkeit der absoluten Prophylaxe in den folgenden Jahren geben wird.

Ergebnisse: Unsere Tabellen (1 u. 2) zeigen selektiv, in den ersten 2000 Fällen und in den ersten 2000 Familien, das respektive Verhältnis des erblichen und des erworbenen Diabetes. Wir möchten daran erinnern, daß unter den ersten 1000 Fällen bei der ersten Untersuchung nur 350 Diabetiker angegeben hatten, daß sie noch Zuckerkranke in der Familie hatten. Nach und nach, in einem schnell abnehmenden Tempo, haben wir noch 101 Kranke entdeckt (insgesamt also 451), bei denen ein zweiter familiärer Fall von Diabetes existierte oder neu erschienen war. — Wir arbeiteten in der letzten Zeit die Statistik auf Familien aus und fanden für die ersten 1000 eingetragenen Familien 475 Fälle von Diabetes. Indem wir die Zusammensetzung dieser 475 Fälle näher betrachteten, haben wir festgestellt, daß 49 dieser Fälle Familien angehörten, die schon in den Registern des Zentrums eingeschrieben waren.

Tabelle 1

Prozent des erblichen und des erworbenen Diabetes auf Individuen betrachtet. (Die ersten 2000 im Bukarester Antidiabeteszentrum eingetragenen Diabetiker.)

Zahl der Fälle	Zahl der heredo-familiären Diabetiker	Zahl der Diabetiker erworbenen Ursprungs
Erstes Tausend Untersuchung vor 17—20 Jahren	451	549
Zweites Tausend Untersuchung vor 15—17 Jahren	446	554

Tabelle 2

Prozent des erblichen und des erworbenen Diabetes bei den ersten 2000 von Diabetes betroffenen Familien betrachtet.

Zahl der Familien	Zahl der Familien mit heredo-familiärem Diabetes	Zahl der Familien mit erworbenem Diabetes
Erstes Tausend Untersuchung vor 17—20 Jahren	426	574
Zweites Tausend Untersuchung vor 15—17 Jahren	392	608

Wenn wir also nicht die individuelle, sondern die Familienstatistik betrachten, so finden wir, daß nur 426 Familien heredo-familiären Diabetes zeigten, während 574 Familien, nach fortlaufenden Untersuchungen von fast 20 Jahren, nur mit einem einzigen Diabetiker in der Familie geblieben sind. Diese müssen heute erworbenen und nicht heredo-familiären Ursprungs betrachtet werden. Wenn wir die Zahl der Diabetiker aus der zweiten Gruppe von 1000 Familien analysieren, bei welchen die Untersuchung sich 15—17 Jahre ausbreitet, finden wir 392 Familien mit heredo-familiärem Diabetes mit im ganzen 446 im Zentrum eingetragenen Diabetikern. 54 von diesen stammen aus den 392 im Antidiabeteszentrum schon eingeschriebenen Familien. So müssen also die Diabetesfälle der übrigen 608 Familien, in denen diese Krankheit ein einziges Mitglied trifft, vorläufig als erworben betrachtet werden[3]).

Kommentar: Die Notwendigkeit und die Wirksamkeit einer absoluten Prophylaxe des Diabetes setzt eine vollkommene Kenntnis der Existenz des erworbenen Diabetes voraus sowie die genaueste Einschätzung seines Prozentsatzes aus der gesamten Zahl der Diabetesfälle.

Die Schätzung des Prozentsatzes kann sich nur durch Ausscheidung der Gesamtzahl der Diabetiker, deren Krankheit unzweifelhaft heredo- familiären Ursprungs ist, ergeben. Die einzig gültige Maßnahme dafür ist die im Laufe der Zeit methodisch wiederholte Untersuchung. Sie allein kann die Fehlerquelle (mögliche Existenz eines rezessiven Erbgangs, vorzeitige Todesfälle, fortgeschrittenes Erscheinungsalter, sowie kompensatorische Kalkulationen, die keine haltbare Basis bilden) ausschalten. Durch Untersuchung der Kollateralen kann man im Laufe der Zeit die Schwierigkeit der Klassifikation des Diabetikers ohne zuckerkranke Vorfahren und ohne direkte Nachkommenschaft umgehen.

Die Kalkulation auf Familien, also auf nichtisolierte Individuen, gestattet uns leichter das Fortschreiten des heredo-familiären und den selektiven Rückgang des erworbenen Diabetes zu unterscheiden. Sie gestattet uns die extensive Wirkung der riesigen therapeutischen Fortschritte über die Progression der heredo-familiären

[2]) I. Pavel. News Bull. Loco cit.

[3]) Wir erwähnen hier kurz die Ursachen des erworbenen Diabetes: pankreatotrope Infektionen (Parotitis epidemica, Hepatitis epidemica, Lungenentzündung, Scharlach); übersüße Nahrung, die während der Genesungsperiode der erwähnten Infektionen eingenommen wird; Überernährung und Fettleibigkeit; regelmäßige und langfristige übersüße Ernährung; unkompensierte physiologische Epochen (Menopause, Schwangerschaft) oder pathologische Zustände wegen Hyperaktivität der kontrainsulären Drüsen (Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere). — Cf. I. Pavel, Le Diabète (1957), Nr. 2.

diabetischen Morbidität festzustellen. Letztere vergrößert sich durch die wachsende Zahl der jungen Diabetiker, welche die Zeugungsperiode erreichen (also durch den immer wachsenden Zeugungsprozeß in der Welt der heredo-familiären Diabetiker). Die Familienstatistik erläutert ganz besonders dieses Phänomen.

Als Angabe der Wirksamkeit einiger Maßnahmen[4]) von absoluter Prophylaxe, die nur auf den erworbenen Diabetes wirken, haben wir am Anfang die Feststellung der Inversion des Verhältnisses zwischen der Zahl der heredofamiliären Zuckerkranken und der erworbenen Diabetesfälle vorgeschlagen. Jetzt wissen wir aber, daß die Kalkulation auf Individuen nicht richtig ist.

Die Analyse der konsekutiven Zahlen, während der Eintragungen im Bukarester Antidiabeteszentrum, beweisen, daß die Ziffer der Inversion des Verhältnisses sehr relativ ist, wenn die Statistik sich nicht auf Familien bezieht. Die Inversion dieses Verhältnisses könnte tatsächlich durch die Verminderung des erworbenen Diabetes (dank der prophylaktischen Maßnahmen) vorgekommen sein. Sie kann aber ebensogut der Zunahme der heredo-familiären Zuckerkranken durch Fortschritt der Behandlung und zunehmende Zeugung zugeschrieben werden. — Wenn wir jedoch umgekehrt das Verhältnis zwischen der Zahl der Familien mit heredo-familiärem Diabetes und denen mit erworbenem Diabetes bestimmen, ist es möglich, ein genaueres Bild der Wirksamkeit der absoluten Prophylaxe zu bekommen. Auf jeden Fall wird die Fehlerquelle, falls sie noch besteht, die positive Schätzung der absoluten Prophylaxe eher beeinträchtigen als begünstigen. Die Änderung des Verhältnisses wird in diesem Falle sehr wertvoll sein und wird die antidiabetische Prophylaxe fördern.

Die heredo-familiäre Untersuchung, im Laufe der Zeit auf ein unselektioniertes Material — so wie das aus dem Bukarester Antidiabeteszentrum — und auf Familien kalkuliert, ergibt unserer Meinung nach die genaueste Ziffer des erblichen Diabetes. In den ersten 1000 Fällen von eingetragenem Diabetes — während 17—20 Jahren geprüft — ist die Proportion der individuellen Statistik der heredo-familiären Diabetiker 451. (Diese Zahl bildet heute die genaueste Relation des heredo-familiären Diabetes in einem unselektionierten menschlichen Material.)

Dagegen ist in den ersten 1000 Familien mit Diabetes (beim Antidiabeteszentrum eingetragen, in derselben Verifikationsfrist) das Verhältnis der Familien mit heredo-familiärem Diabetes 426 zu dem des erworbenem Diabetes 574. Diese Zahlen müssen in der zukünftigen Statistik in Erwägung gezogen werden.

[4]) Die prophylaktischen Maßnahmen ergeben sich aus den in der vorigen Fußnote [3]) erwähnten ätiologischen Gründen: Prophylaxe der pankreatotropen Infektionskrankheiten; auf Gesundheitspflege gestützte Erziehung und Staatspropaganda gegen gewisse Ernährungsmißbräuche und gegen Fettleibigkeit; medikamentöse oder chirurgische hormonale Kompensation für Zustände, die durch physiologische oder pathologische Hyperaktivität der endokrinen Drüsen mit kontrainsulärer Tätigkeit hervorgerufen werden. — Cc. I. Pavel, News Bull. London. Vol. IV (1958), Nr. 2, S. 18, und La Santé Publique. Bukarest (1959), Nr. 3—4.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. I. Pavel, 6. Intrarea Caragiale; Bukarest.

DK 616.379 - 008.64 : 31

Aus der Chirurg. Univ.-Klinik Basel (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Nissen*)

Beziehungen zwischen Hiatushernie und Refluxösophagitis

von R. NISSEN

Zusammenfassung: Das Abhängigkeitsverhältnis, das zwischen Gleitbruch des Hiatus und Refluxösophagitis besteht, kann gelegentlich so interpretiert werden, daß die Regurgitation von Magensaft der Hernienbildung lange Zeit vorausgeht und vielleicht ihre Ursache ist. Zur Behandlung der Refluxösophagitis hat sich uns bei 122 Fällen die Fundusraffung (Fundoplikatio) gut bewährt. Ihr wird bei gleichzeitig bestehender Hiatushernie die Gastropexie hinzugefügt.

Summary: The relationship existing between a slipped hernia of the hiatus and reflux oesophagitis may be interpreted occasionally in this way that the regurgitation of gastric juice precedes hernia formation by a long time and is perhaps its cause. Fundoplication proved valuable in 122 cases in the treatment of reflux oesophagitis. If there is a simultaneous hiatus hernia, gastropexy is added to fundoplicatio.

Résumé: La relation de cause à effet qui existe entre l'hernie de l'hiatus et l'œsophagite à reflux peut éventuellement être interprétée dans le sens que la regurgitation de suc gastrique précède longtemps la formation de la hernie et constitue peut-être sa cause. Dans le traitement de l'œsophagite à reflux, l'auteur a enregistré, dans 122 cas, de très bons résultats de la fundoplicatio. Dans le cas d'une hernie coexistante de l'hiatus, on lui ajoute la gastropexie.

Je ausgedehnter unsere Erfahrungen mit Klinik und Behandlung des hiatalen Gleitbruches werden, um so mehr drängt sich die **Refluxösophagitis** als dominierendes Symptom in den Vordergrund. Andere Erscheinungen, wie Unregelmäßigkeiten der Herztätigkeit oder diejenigen, die auf einen Einklemmungsmechanismus zurückgeführt wurden, sind entweder in ihrem Zusammenhang mit der Hernie unbewiesen — das gilt im besonderen Maße für die Arrhythmien — oder sie werden wie

die Blutungen mit Unrecht in den prolabierten und „strangulierten" Magenabschnitt lokalisiert. In der Tat scheint es eine Ausnahme zu sein, daß die Blutung aus dem Magen stammt. Die hämorrhagisch-erosive Ösophagitis gibt eine bessere und endoskopisch nachweisbare Erklärung.

Die klinischen und röntgenologischen Erscheinungen der Refluxösophagitis finden sich indessen auch und — wie es scheint — recht häufig, ohne daß eine Hiatushernie nachweisbar ist. — Man hat die Insuffizienz der Kardia auf die Beseitigung des *His*schen Winkels (zwischen Ösophagus und Fundus) zurückgeführt. Die Bezeichnung „malposition cardiotubérositaire" soll diese Lageveränderung kennzeichnen. Sie findet sich zweifellos bei der weit überwiegenden Mehrzahl der idiopathischen Formen des Leidens, fehlt aber bei einigen wenigen. Da für das normale Arbeiten des Kardiaverschlusses noch andere anatomische Einzelheiten verantwortilch sind, die der röntgenologischen Untersuchung verborgen bleiben können, wie der Verlauf der Schleimhautfalten im Kardiabereich, die ligamentären Verbindungen zum Zwerchfell usw., ist man kaum berechtigt, eine rein funktionelle Abwegigkeit (ohne gleichzeitige anatomische Veränderung) anzunehmen. Ich bin überzeugt, daß bei erschöpfender Untersuchung sich noch andere Ursachen der Regurgitation von Magensaft finden lassen werden. So konnten wir in der letzten Zeit zwei Kranke operieren, bei denen ein nahe der Kardia gelegenes epiphrenales Divertikel der Speiseröhre mit hohem Grad von Refluxösophagitis einherging. Wahrscheinlich hat man auf diesen Zusammenhang bisher deswegen nicht geachtet, weil es als feststehend galt, daß Funktionsstörungen der Kardia beim Divertikel allein in der Form des Kardiospasmus vorkommen.

Die Stärke der klinischen Symptome des Refluxes bei der Hiatushernie stehen auffälligerweise nicht in geradem Verhältnis zur Größe des Magenprolapses. Man darf fast sagen, daß bei Kranken des jugendlichen und mittleren Lebensalters die schwersten Refluxerscheinungen bei kleinen Hernien angetroffen werden — und unter diesen wiederum befinden sich nicht wenige, deren Symptome viele Jahre zurückreichen. Es ist dann zu vermuten, daß dieser Magensaftrückfluß der Hernienentwicklung vorausging oder vielleicht gar ihre Ursache war. Die Vorstellung von einer sekundären Rolle der Hernie wird unterstützt durch Beobachtungen aus der Zeit, da die idiopathische Form des Leidens weitgehend unbekannt war. Wir haben damals mehrere Fälle beobachtet, deren Symptome den Verdacht auf Hiatushernie nahelegten, ohne daß sie zunächst röntgenologisch verifiziert werden konnte. Erst Jahre später gelang der Nachweis einer kleinen Hernie. Natürlich kann man einwenden, daß vielleicht die erste Röntgenuntersuchung ungenügend war; aber es liegt doch nahe anzunehmen, daß in diesen Fällen und vielleicht in vielen anderen, der Hiatusbruch durch die langdauernde Refluxösophagitis verursacht wurde. Dabei darf man sich den Entstehungsmechanismus so vorstellen, daß das Offenbleiben der Kardia zu einer Erweiterung des Hiatus und damit zum allfälligen Prolaps eines kleinen kardialen Magenabschnittes führt. Undurchsichtig bleibt die Frage, wie oft ein derartiges Abhängigkeitsverhältnis vorkommt.

Für die **operative Behandlung** von Hiatushernie und Refluxösophagitis haben sich indessen trotz der geschilderten Unklarheiten der Genese gewisse Richtlinien ergeben, die auf Grund der Erfahrung mit 231 Fällen im folgenden begründet werden sollen. — Es muß aber vorausgeschickt werden, daß bei erwiesener Hernie chirurgische Maßnahmen nur in Frage kommen, wenn die Beschwerden erheblich sind und sich mit größter Wahrscheinlichkeit auf den Hiatusbruch beziehen lassen, eine Feststellung, die häufig nur per exclusionem zu machen ist, und zwar nach erschöpfender Untersuchung des Magen-Darm-Kanals, des Herzens, von Leber und extrahepatischen Gallengängen und Pankreas.

Gegenüber der Gastropexie, die wir bei unkomplizierten Hiatushernien seit 14 Jahren ausüben und seit 6 Jahren empfohlen haben, ist das Argument vertreten worden (*Derra* und *Reitter*), daß die Radikaloperation jeder Hernie, also auch der hiatalen, in Entfernung des Bruchsackes und Verschluß der Bruchpforte bestehen soll. Dabei wird — dem klassischen operativen Vorgehen entsprechend — der Freilegung von Bruchsack und Bruchring von außen, in diesem Falle also vom transthorakalen Zugang das Wort geredet. Nach Lage der anatomischen Bedingungen ist ein voller Bruchpfortenverschluß nicht möglich; die Einengung des Hiatus auf ein für die Ösophaguspassage erträgliches Maß ist schwer abzuschätzen und obendrein in einem sehr hohen Prozentsatz mit späterem Nachgeben der Naht verbunden. Der Prozentsatz von Rezidiven ist schon bei der Leistenhernie des Mannes recht erheblich. Und hier ist es ein so schmales und gut verlagerungsfähiges Gebilde wie der Samenstrang, dessen Durchtritt durch die Bauchwand Quelle des Rückfalles wird. Wie viel mehr besteht diese Gefahr dann, wenn der Bruchpfortenverschluß ein so volumenvariables Organ wie die Speiseröhre berücksichtigen muß. Das sind nicht theoretische Überlegungen. In der Tat war für uns die Rezidivhäufigkeit (50% nach klassischer Bruchpforteneinengung) der Grund, eine neue Technik zu versuchen. Allerdings läßt sich die Frage nach dem Operationsresultat nur auf Grund des klinischen Befindens und des Röntgenkontrastbildes beantworten. Wir haben auch die *Allison*sche **Operation** angewandt. Bei ihr ist es sicher leichter, eine engschließende und dauerhafte Ansäumung des Zwerchfells auszuführen. Aber — einmal ist das ein erheblicher intrathorakaler Eingriff. Dann sahen wir in manchen Fällen nach Wochen eine Ausbuchtung des Zwerchfells im Bereich der neuen ösophagealen Durchtrittsstelle, die wir — ohne einen sicheren Beweis zu haben — auf lokale Atrophie des Diaphragmas zurückführten (Durchtrennung von Phrenikusästen?). Obendrein fiel es uns schwer, das richtige Maß der neugeschaffenen Zwerchfellöffnung einzuhalten.

Eine andersartige und sehr einfache Lösung besteht in der Anheftung des unter Zug gesetzten oberen Magenabschnittes an die vordere Bauchwand. Dieser als **Gastropexie** bezeichnete Eingriff hat nichts gemeinsam mit dem einstmals für die Magenptose angewandten Verfahren. Wenn der Zug gerade so stark dosiert wird, daß es zur Evertierung des Bruchsackes kommt, ist in 85% auf die Dauer eine klinische und röntgenologische Symptomlosigkeit zu erwarten. In dieser Größenordnung bewegen sich auch die Erfolgszahlen von *Boerema*, der unabhängig von uns zu dem gleichen therapeutischen Prinzip kam.

Je mehr wir uns mit der Hiatushernie beschäftigten, um so zahlreicher stellten sich diejenigen Patienten ein, die bei sehr kleiner oder ganz fehlender Hernie starke klinische Refluxerscheinungen aufwiesen. Hier haben wir — zunächst zögernd — eine Operation ausgeführt, die sich aus der Spätbeobachtung eines Kranken ergab, bei dem 1937 die Kardia transthorakal reseziert und der Ösophagusstumpf auf langer Strecke in eine Falte der Vorderwand des thorakal verlagerten Magens eingebettet war. Eine Regurgitation blieb auf die Dauer von 9 Jahren aus. Über die erste größere Beobachtungsserie mit diesem als **Fundoplikatio** oder Fundusraffung bezeichneten und seit 1956 angewandten Verfahren erschien 1958 in dieser Wochenschrift.

Die günstigen Erfahrungen, die sich damals auf 20 Fälle bezogen, haben sich so voll bestätigt, daß heute für uns diese Methode die Operation der Wahl geworden ist bei

1. der Refluxösophagitis ohne Hernie,
2. Refluxerscheinungen bei kleinem hiatalem Gleitbruch,
3. bei großen hiatalen Gleithernien mit schweren Refluxsymptomen, hier in der Kombination mit Gastropexie.

Mißerfolge sind — soweit die bisherige Beobachtungszeit ein bündiges Urteil erlaubt — nur dort aufgetreten, wo es — durch Reoperation kontrolliert — zum Aufgehen einer unter Spannung angelegten Naht gekommen ist. Das ist einer der Fehler, die bei diesem sonst recht kleinen und einfachen Eingriff unterlaufen können. Ein zweiter besteht darin, daß bei Faltung der Fundusmanschette (um das untere Ösophagusende) der Kardiakanal zu stark verengt zu werden vermag. Die dadurch verursachten dysphagischen Beschwerden verschwinden nach 2—3 Wochen. Man kann der Verengerung aber dadurch vorbeugen, daß die Raffung über einem dicken, oral eingeführten Magenschlauch erfolgt. Bei zwei Rezidiven, die wir unter 122 Fällen sahen, zeigte sich beide Male, daß die unter starkem Zug angelegten Faltungsnähte durchgeschnitten hatten (einmal unter einer von der Patientin gefühlten ruckartigen Sensation). Dann ist von einem erneuten abdominellen Vorgehen nichts zu erwarten. Es muß die transthorakale Fundusraffung ausgeführt werden, die auch in den sehr seltenen Fällen von kongenitalem Brachyösophagus mit Refluxösophagitis und epiphrenalem mit Regurgitation kombiniertem Divertikel der Speiseröhre angezeigt ist. Über diesen Eingriff wurde kürzlich eingehender berichtet.

Die günstigen Erfahrungen mit der Fundoplikatio haben kürzlich *Weiss u. Mitarb.* bestätigen können. Experimentell wurde der befriedigende Effekt einer durch den Eingriff geschaffenen Ventilbildung von *Adler u. Mitarb.* nachgewiesen.

Andere Operateure haben dann das gleiche Prinzip wie wir angewandt — mit dem Unterschied allerdings, daß ohne Not der transthorakale Weg als Zugang der Wahl benützt wird.

Wie dem auch sei: die Bemühungen um die Schaffung eines kardialen Ventilverschlusses zur Bekämpfung der Refluxösophagitis mit oder ohne hiatalen Gleitbruch erhalten ihre Bedeutung durch die Häufigkeit des Zustandes, die Stärke der subjektiven Beschwerden und die Schwierigkeit intern-therapeutischer Beeinflussung des Leidens.

Es schien mir darum angebracht, über unsere Erfahrungen mit der einfachen, abdominell leicht durchführbaren Operation erneut zu berichten.

Schrifttum: Derra, E. u. Reitter, H.: Die Hiatusbrüche des Zwerchfells und ihre operative Behandlung. Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 582. — Boerema, I.: Gastropexia anterior geniculata for sliding hiatus hernia and for cardiospasm J. int. Coll. Surg., 29 (1958), S. 533. — Nissen, R.: Die transpleurale Resektion der Kardia. Dtsch. Z. Chir., 249 (1937), S. 311. — Wendling, R.: Erfahrungen mit der Fundoplikatio bei Refluxösophagitis Helv. chir. Acta, 25 (1958), S. 304. — Nissen, R.: Ergebnisse chirurgischer Behandlung der Refluxösophagitis. Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1108. — Nissen, R. u. Rossetti, M.: Die Behandlung von Hiatushernien und Refluxösophagitis mit Gastropexie und Fundoplicatio. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959). — Weiss, A. G., Hollender, L. u. Witz, J. P.: L'opération de Nissen pour hernie hiatale Mém. Acad. chir., Paris, 86 (1960), S. 223. — Adler, R. H., Firme, C. N. u. Lanigan, J. M.: A value mechanism to prevent gastrooesophageal reflux and esophagitis. Surgery, 44 (1958), S. 63.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Nissen, Basel, Chirurg. Universitätsklinik.

DK 616.26 - 007.43 : 616.329 - 002

Das Problem der Überempfindlichkeit gegen Frauenmilch

von T. NOWAK

Zusammenfassung: Der Autor unterstreicht, daß jeder Säugling zu entsprechender Zeit mit Frauenmilch ernährt werden soll, die arteigen ist und für den Säugling die beste biologische Nahrung darstellt. In denjenigen Fällen jedoch, in denen man Krankheitserscheinungen — zuweilen sogar sehr schwere — als Folge einer Überempfindlichkeit des Säuglings gegen Frauenmilch (Muttermilch) auftreten, muß man — leider — wenn auch manche Modifikationen der Stillung mit Frauenmilch erfolglos sind — diese aus der Diät des Säuglings ausschalten. Unter dem Einfluß der Überempfindlichkeit gegen Frauenmilch, können von der Seite verschiedener Organe mannigfaltige Symptome hervorgerufen werden. Diese Symptome sind manchmal leicht, aber manchmal so schwer, daß sie sogar plötzliche Todesfälle verursachen können. Nach der Besprechung der Einzelheiten, die über die Diagnose der Frauenmilchallergosen bei Säuglingen entscheiden — erörtert der Autor Prophylaxe und Behandlung dieser Allergosen.

Summary: The author emphasizes that each infant should be fed at the appropriate time with mother's milk which is characteristic to the species and is the best biological food for the infant. In those cases, however, in which disease symptoms (sometimes even very severe ones) occur as the consequence of an over-sensitivity of the infant to mother's milk, one is obliged, unfortunately, to eliminate the mother milk from the diet of the infant if various modifications of the nursing with mother's milk have also remained without success. Many symptoms may be provoked by various organs due to the influence of oversensitivity to mother's milk. These symptoms are sometimes slight, but may at times be so severe that they may even cause sudden death. After a discussion of the details which decide on the diagnosis of mother milk allergies in infants, the author discusses prophylaxis and treatment of such allergies.

Résumé: L'auteur souligne que tout nouveau-né doit être, au moment voulu, nourri au lait de femme lequel est spécifique et constitue pour le nourrisson la meilleure nourriture biologique. Toutefois, dans les cas où l'on voit apparaître des phénomènes pathologiques — parfois même extrêmement graves — provoqués par une hyperesthésie du nourrisson à l'égard du lait de femme (lait maternel), on se voit dans l'obligation, malheureusement, notamment quand certaines modifications de l'allaitement au lait de femme sont inopérantes, d'éliminer ce lait du régime alimentaire du nourrisson. Sous l'influence de l'hyperesthésie à l'égard du lait de femme, des symptômes les plus variés peuvent être provoqués de la part de différents organes. Ces symptômes sont parfois bénins, mais parfois aussi tellement graves qu'ils peuvent entraîner la mort subite. Après avoir passé en revue les détails qui sont décisifs pour le diagnostic des allergoses du lait de femme chez les nourrissons, l'auteur expose la prophylaxie et le traitement des dites allergoses.

Obwohl die Muttermilch im Prinzip die beste Nahrung für den Säugling ist und ihn vor den tragischen Folgen künstlicher Ernährung schützt, kann sie dennoch eine Noxe sein und verschiedene, darunter sehr schwere krankhafte Symptome als Zeichen einer Uberempfindlichkeit gegen diese Milch hervorrufen.

Schon vor 58 Jahren — also zu der Zeit, als *Pirquet* den Begriff der Allergie geschaffen hat, aber doch noch keine Vorstellung von Nahrungsallergie vorhanden war — hat *Raczynski* dem Problem der Ernährungsstörungen bei den Brustkindern eine ausführliche Arbeit gewidmet. Er hat die Dyspepsie der Brustkinder *Dyspepsia acida lactatorum* genannt. Er hat auch hervorgehoben, daß bei Brustkindern die Ursache der Verdauungsstörungen nicht nur in der Qualität der Frauenmilch, sondern auch, und vor allem, im Säugling selbst liegt, denn die Brustnahrung derselben Amme wird von einem Kinde gut, vom anderen nicht vertragen. Wir wissen heute, daß es sich hier in der vorwiegenden Zahl der Fälle um **Dyspepsia allergica** handelt. *Campbell* hat bei einem Neugeborenen nach der ersten Stillung mit Frauenmilch, aber auch nach Trinken nur eines Tropfens dieser Milch einen anaphylaktischen Schock gesehen. Die Hautteste mit Frauenmilch waren positiv. Das Kind mußte abgestillt werden. Der Bruder dieses Kindes ist nach der ersten Stillung mit Frauenmilch im anaphylaktischen Schock gestorben. Bei einem anderen Neugeborenen, schreibt derselbe Autor, ereignete sich am 2. Lebenstage nach der ersten Stillung mit Frauenmilch ein so heftiger anaphylaktischer Schock, daß die Krankenschwester in der Befürchtung, daß der Tod nahe sei, die Nottaufe vornahm. Am nächsten Tag wurde ein ähnlicher Schock beobachtet, sobald man dem Kinde nur einen Tropfen dieser Frauenmilch gegeben hatte. Auch bei ihm waren die Hautteste mit der Muttermilch positiv. Dieser Autor nennt folgende Umstände, die für die drohende Allergie beim Neugeborenen sprechen: 1. allergische familiäre Belastung. 2. Seborrhoe der Fontanellen, des Kopfes, der Schulter, der Arme, der Augenbrauenbogen, der Armbeuge, der Kniekehle und der Haut hinter den Ohren. 3. Schleimige, dünne Stühle oder Darmblutungen nach Genuß von Kuhmilch. 4. Landkartenzunge. 5. Durch die Bauchdecke sichtbare Darmpassage nach Nahrungsaufnahme. 6. „Schlukken" des Embryos in der Gebärmutter *(McGee)*. 7. Kitzeln in der Nase und Niesen (Eosinophilie im Nasenschleim). 8. Andauern von Erbrechen bei einem an Pylorostenose leidenden Säugling trotz Pylorotomie. 9. Erscheinungen eines übermäßigen Hungerzustandes bei einem Säugling, der entsprechend qualitativ wie auch quantitativ ernährt wird. 10. Allergische Kolik, die man von der unterscheiden soll, die durch verschluckte Luft verursacht wird. 11. Ubermäßige Reaktion gegen Argentum nitricum oder gegen Quecksilberverbindungen. 12. Urtikaria, die unbedingt nach Genuß der Frauenmilch erscheint. 13. Uberempfindlichkeit gegen Orangensaft oder gegen Tran. 14. Ungewöhnliche Uberempfindlichkeit gegen Zukker. 15. Hartnäckige Exkoriationen der Glutäalgegend. 16. Asthma bronchiale. 17. Laryngospasmus, 18. Glossitis, 19. Ödem der Füße und der Hände und 20. Thymushyperplasie. Im allgemeinen sprechen für die allergische Natur der Krankheit bei den Brustkindern solche Umstände, wie 1. ein schwerer anaphylaktischer Schock nach dem Trinken sogar nur eines Tropfens der Muttermilch, 2. fast blitzartiges Verschwinden der Symptome nach Ausschaltung der Allergene aus der Nahrung des Kindes oder der stillenden Mutter, 3. positiver Ausfall des Skarifikations-, *Vaughan*sche wie auch *Prausnitz-Küstner*sche und *Coca*sche Teste mit dieser Milch und endlich 4. die Eosinophilie im Blut, in den Stühlen und im Schleim. *Salés* und *Verdier* beobachteten einen Neugeborenen, der künstlich ernährt werden mußte wegen hartnäckigen Erbrechens nach dem Trinken von Muttermilch. Diese Autoren glauben, daß in der Mehrheit der Fälle das habituelle Erbrechen allergischer Natur ist. *Lyon* hat bei einem mit Muttermilch ernährten Neugeborenen am 21. Lebenstage Hautödeme und Urtikaria bemerkt. Dieses Kind war gegen Bohnen, die die Mutter im Uberschuß aß, überempfindlich. Die erwähnten Erscheinungen verschwanden, sobald das Kind mit Ammenmilch oder mit Muttermilch ernährt wurde, während die Mutter keine Bohnen aß. *Talbot* stellte Uberempfindlichkeit gegen Schokolade, *Ratner* gegen Kuhmilch und Weizen, *Low-Wright* und *Dekker, György, Moro, Witebsky* gegen Eier, *Kryński* gegen Brom fest. Die Erscheinungen verschwanden, sobald die genannten Allergene ausgeschaltet wurden. Sehr interessant sind *Dukes* Beobachtungen. Er beschreibt drei Fälle, in denen Erscheinungen, die der Serumkrankheit ähnelten, immer nach der Resorption arteigener Milch auftraten. Nach Verzicht auf Brusternährung verschwanden in jedem dieser Fälle alle Symptome. Bei einem dieser Fälle waren die Erscheinungen noch nach der Abstillung des Säuglings so heftig, daß man Adrenalineinspritzungen geben mußte. In einem anderen Falle erhielt sich die Absonderung der Brustmilch, wenn auch in kleinen Mengen, durch 7 Jahre. In diesem Falle wurde Uberempfindlichkeit gegen Brustmilch und nicht gegen Kuhmilch festgestellt. Als man dieser Frau ihre eigene Milch in der Menge von 0,02 ml einer Verdünnung auf 1:10 000 einspritzte, traten Urtikaria, Asthma bronchiale und allgemeiner Juckreiz der Haut auf. Drei Wochen danach wurde die Frau ganz gegen die eigene Milch, die von dieser Zeit an sich nicht mehr absonderte, desensibilisiert. Ich habe selbst schon bei vielen Brustkindern verschiedene allergische Erscheinungen beobachtet und bei einem Arztsohne sogar eine schwere Intoxikation. Bei diesem Kinde verschwanden nach Heilung der Toxikose die leichten Dyspepsieerscheinungen erst, als die Frauenmilch aus der Diät des Säuglings ganz ausgeschaltet wurde.

Unter den **allergischen Symptomen** treten an erster Stelle bei den Säuglingen, die gegen Frauenmilch überempfindlich sind, Störungen des Verdauungstraktes und der Haut auf. Bei solchen Säuglingen kommen dann allergische Störungen des Nervensystems und auch nicht selten der Atmungsorgane vor. In manchen Fällen sind gleichzeitig mehrere Organe in Anspruch genommen.

Die Störungen der Verdauungsorgane sind am häufigsten und treten in der Form von Symptomen verschiedener Intensität, wie Dyspepsie, Erbrechen, Darmkolik, Bauchblähungen, Verstopfung und in manchen Fällen Anorexie auf, die manchmal so groß ist, daß sie zur Nahrungsverweigerung führt. Das alles kann Unterernährung hervorrufen. Die Folgen der Allergose der Verdauungsorgane bei einem Säugling, der mit natürlicher Nahrung ernährt wird, hängen von der Intensität und der Dauer der Erscheinungen ab. In manchen Fällen sind die Krankheitserscheinungen so gering, daß die Umgebung des Kindes über dieselben zur Tagesordnung übergeht. Manchmal jedoch — was glücklicherweise selten zutrifft — ist die Intensität der Allergose der Verdauungsorgane so schwer und heftig, daß der Prozeß mit dem Tode unter den Erscheinungen des allgemeinen allergischen Schocks endet. Bei leichterer allergischer Erkrankung der Verdauungsorgane bei einem Säugling, der mit Frauenmilch ernährt wurde, unterliegt gewöhnlich sein allgemeiner Gesundheitszustand keinen ernsteren Störungen, was alle Autoren betonen. Das Kind ist im allgemeinen ruhig und entwickelt sich normal, außerhalb

kurzdauernder Zeiträume, die sich durch Anfälle von Blähung, Kolik, Unruhe, leichter und kurzdauernder periodischer Dyspepsie charakterisieren. In Fällen jedoch, in denen die Krankheitserscheinungen schwerer und länger andauern, ist die physische Entwicklung des Säuglings gewöhnlich mehr oder weniger benachteiligt.

Die **Haut** ist ein Organ, das oft bei Brustkindern verschiedenen allergischen Störungen unterliegt. Seborrhoea der Fontanelle, der Augenbrauenbogen und hinter den Ohrmuscheln, Urtikaria sudaminiformis, Eczema madidans et siccum, Erytheme, Intertrigo und Erythrodermia desquamativa sind nicht seltene Störungen, bei den an der Brust ernährten Säuglingen. *Moro* sagt, daß die Muttermilch bei den Säuglingen mit Erythrodermia desquamativa schädlich sei, und *Lederer* betont, daß in den schweren Fällen dieser Krankheit eine Indikation für die rücksichtslose Ausschaltung der Brustmilch aus der Nahrung des Säuglings besteht. Im allgemeinen muß man sagen, daß die Haut der gegen Frauenmilch überempfindlichen Säuglinge für verschiedene Einflüsse sehr empfindlich ist und sehr leicht mit einer entzündlichen Reaktion gegen Faktoren, wie Urin, Kot, Schweiß, schlechte Durchlüftung der Haut und nicht gut gepulverten und leicht zersetzten Puder reagiert. Auch Furunkulose ist bei gegen Frauenmilch überempfindlichen Säuglingen häufiger als bei nicht überempfindlichen Kindern. Diese Furunkulose läßt sich schneller mit Antibiotika heilen, wenn gleichzeitig aus der Nahrung des Säuglings die Allergene ausgeschaltet werden.

Fast jedes Kind, das gegen Muttermilch überempfindlich ist, zeigt in kleinerem oder größerem Maße verschiedene Krankheitssymptome seitens des **Nervensystems**. Diese Kinder sind gewöhnlich psychisch wie auch physisch außerordentlich erregbar. Sie befinden sich fast immer im Zustand der ständigen Unruhe. Diese Erregbarkeit mit lautem, fast ununterbrochenem Schreien nimmt immer gegen Abend zu. Das Schreien ist am stärksten während der Nacht. Das Kind schläft fast gar nicht, und während des Tages ist sein Schlaf so oberflächlich, daß schon der leiseste Hauch genügt, es zu erwecken. Man kann sagen es sei kein Schlafen, sondern eher ein Dämmern. Das Kind sieht immer müde aus. Dieser nervöse Zustand nimmt zu, wenn man die Allergene aus seiner Nahrung nicht ausschaltet. Es sei hier betont, daß die Nervosität bei vielen Leuten in ihrem späteren Leben öfters die Folge der Allergose des Verdauungsorgans ist, die sich im frühesten Säuglingsalter abgespielt hat. *Hansen* unterstreicht, daß die krankhaften Nervensymptome manchmal das einzige Zeichen des allergischen Schocks im Organismus des Kindes sein können. In manchen Fällen können wir Konvulsionen von unbekannter Natur als Folge des allergischen Schocks des Zentralnervensystems auffassen.

Nicht selten können sich bei den Brustkindern allergische Schocks im **Atmungsorgan** abspielen. Hartnäckiger Schnupfen, Stomatitis, Foetor ex ore, Tracheo-pharyngo-bronchitis, Laryngitis, Bronchitis diffusa spastica und endlich Asthma bronchiale sind die Krankheitsprozesse, die man als allergischen Schock betrachten kann.

Man sollte nicht vergessen, daß bei gegen Muttermilch überempfindlichen Kindern gleichzeitig Allergene wie menschliche Hautschuppen, Federn, Staub, Pollen und die Haare verschiedener Tiere eine Rolle spielen können.

Welche Bestandteile der Muttermilch können das Kind sensibilisieren? Man soll hier drei Umstände annehmen: 1. Die nicht verdaute Eiweißnahrung der Mutter kann unverändert in die Muttermilch eindringen. Das kann z. B. durch Überernährung der Mutter mit einer bestimmten Nahrungsart, ferner durch Störung der Verdauungsorgane der Mutter, durch Hypofunktion ihrer Leber usw. geschehen. 2. Die Sensibilisierung kann durch ein spezifisches Eiweiß der Frauenmilch verursacht sein. Für diese Möglichkeit sprechen Umstände, wie a) die Sensibilisierung auch gegen Milch verschiedener Ammen; b) keine Besserung nach Ausschaltung aller möglicher Nahrungsallergene aus der Muttermilch und c) die vorher angeführten Beobachtungen von *Duke*. 3. Man möchte annehmen, daß die Rh-Inkompatibilität nicht nur eine Ursache von Erythroblastose sein kann, sondern auch von anderen Krankheiten bei allergischen Säuglingen, die mit Milch der Rh(-)-Mutter ernährt sind. *Isaak* und *Arthur* betonen, daß man die Säuglinge mit Muttermilch, in der Rh-Antikörper vorkommen, nicht ernähren soll. 4. Die experimentellen Möglichkeiten der Änderung der Eiweißspezifität mittels Jodierung und Diazotierung sind das letzte und stärkste Argument dafür, daß wir mit Autoallergie — also mit Überempfindlichkeit gegen arteigenes Eiweiß rechnen müssen.

In welchen Fällen sollen wir an Überempfindlickeit gegen Frauenmilch denken? In allen Fällen, in denen wir neben Störungen des Verdauungstraktes gleichzeitig noch andere klassische allergische Erscheinungen feststellen können, wenn man dazu noch eine familiäre allergische Belastung in der Anamnese feststellt, sollen wir keinen Zweifel haben, daß die Symptome allergischer Natur sind. Liegen nur reine dyspeptische Symptome vor ohne andere allergische Erscheinungen, so läßt die Ausschließung parenteraler oder enteraler Infektion und auch von Über- oder Unterernährung die allergische Natur der Dyspepsie annehmen. Man soll nicht vergessen, daß bei Säuglingen mit potentieller Allergie u. U. erst eine Infektion der Antigen-Antikörper-Reaktion in Gang setzen kann und daß dabei ein Nahrungsmittel, also auch Frauenmilch, ein Antigen sein kann. Da es viele Säuglinge gibt, die mit Allergie familiär belastet sind, was selbst in einer gut durchgeführten Anamnese nur unter großen Schwierigkeiten festzustellen ist — muß die Erniedrigung der Toleranz des Säuglings gegen Frauenmilch grundsätzlich in jedem Fall den Verdacht in Richtung einer allergischen Natur der Störungen führen. Deshalb soll man in Fällen, bei denen die Dyspepsie längere Zeit andauert, vielseitige Untersuchungen, darunter auch auf Allergie gerichtete, besonders in Gestalt von Nahrungstesten durchführen.

Bevor wir die Behandlung der Allergosen bei den Brustkindern besprechen, müssen wir der **Prophylaxe** dieser Allergosen einige Worte widmen. *Glaser* betont, daß man möglichst früh den Allergosen vorbeugen soll, d. h. schon beim Embryo. Die schwangere Frau, die mit familiärer allergischer Anamnese belastet ist oder an einer Allergose leidet, soll 1. keine Eier noch eihaltige Nahrungssorten essen; 2. nur kleine Mengen einer gut, ungefähr 10 Minuten, gekochten Kuhmilch trinken; 3. keine Nahrungsmittel essen, die für sie Allergene sind; 4. mit einzelnen Nahrungsmitteln nicht überernährt werden, und die Nahrung soll mannigfaltig sein; 5. der Säugling soll mit Muttermilch ernährt werden, denn Kinder, die so ernährt werden, leiden siebenmal weniger an Ekzemen als künstlich ernährte Kinder; 6. die stillende Mutter soll alle Faktoren beachten, die allergische Schocks auslösen können. Hier darf man nicht verschweigen, daß das Rauchen von Zigaretten durch die Mutter eventuell das Kind sensibilisieren kann, besonders wenn es sich ständig in einem Zimmer befindet, wo man viel raucht. Es kann sich hier nicht nur um Allergisierung handeln, sondern auch um gewöhnliche Intoxikation durch die eingeatmete Luft, die sehr große Mengen von Rauch enthält.

Die **Behandlung:** Bisher haben wir keine chemischen Mittel, mit denen wir wirksam die Erscheinungen der Nahrungsallergie bekämpfen könnten, insbesondere die Allergosen des Verdauungstraktes. Nur die Eliminierungsdiät kann gute Resultate ergeben. Deshalb soll man zuerst aus der Nahrung der Mutter das häufigste Allergen ausschalten — die Kuhmilch. Wenn das nicht hilft, dann soll man andere Nahrungsmittel der Reihe nach ausschalten. Manchmal können wir mit solchen Maßnahmen keine Besserung erhalten. In solchen Fällen kann nur die Ernährung mit Milch einer anderen Frau ein Resultat geben. Wenn auch das nicht hilft, so müssen wir zu künstlicher Ernährung übergehen. Wir geben davon mit Vorsicht ein, zwei bis drei Portionen. Manchmal jedoch sind wir gezwungen, die Frauenmilch ganz abzusetzen und nur künstliche Nahrungsmittel zu verabreichen. Von künstlichen Nahrungsmitteln, die mit gutem Resultat die Frauenmilch ersetzen können, sind frische und pulverisierte Kuhmilch, Ziegenmilch (auch pulverisierte), ferner Pflanzenprodukte, wie Mandel-, Soja- und Sonnenblumenmilch, zu nennen. Sehr nützlich ist manchmal auch im Labor präparierte künstliche Milch. Auch die Rolle der Kleie ist wichtig, z. B. können sehr oft Haferflocken für Säuglinge ein Allergen sein. Außerdem soll man nicht vergessen, daß Rübenzucker gar nicht selten auch ein Allergen sein kann. Die Zugabe von Eiweißpräparaten, wie Larosan, Plasmon und anderen kann in manchen Fällen ebenfalls eine gute Wirkung ausüben, und zwar durch Verminderung der Fermentations- und Verstärkung der Gärungsprozesse. Im allgemeinen ist bei Allergosen des Verdauungstraktes, besonders bei Brustkindern die Sache nicht so ganz einfach. Wir müssen annehmen, daß bei allergischer Dyspepsie zwei Stoffe eine Rolle spielen. Einer von ihnen kann als grundsätzlich, primär und eigenartig betrachtet werden. Und das ist eben das Allergen, das sich in der Muttermilch befindet. Dieses verursacht die allergisch-entzündliche Reaktion der Darmschleimhaut. Man muß annehmen, daß bei dieser Reaktion als sekundäre Folge eine Säuerung des Darminhalts erfolgt. Die Säuren müssen zweifellos sekundär die allergische Entzündungsreaktion verstärken. In manchen Fällen spielt sich trotz Zusatz des Eiweißpräparates die Dyspepsie weiter ab, obwohl sie immer milder wird, und erst dann verschwinden alle Erscheinungen der Dyspepsie, wenn man das Allergen restlos aus der Nahrung des Kindes ausschaltet. Hierbei ist zu betonen, daß wir die Eiweißpräparate nur in solchen Fällen zugeben können, in denen keine Überempfindlichkeit gegen Kasein vorhanden ist, denn sonst würde nach Zusatz solcher Präparate nur Verschlechterung eintreten.

Viele Autoren heben hervor, daß die Dyspepsie oft ohne Behandlung bei Brustkindern spontan heilt — sollen wir deshalb ruhig auf diese spontane Heilung warten? Sollen wir wirklich den Ablauf dieses Prozesses nicht zu beeinflussen suchen? Sollen wir nur ein passiver Zeuge des manchmal schrecklichen Leidens des Kindes und der Verzweiflung der nervös erschöpften und für die tägliche schwere Arbeit unfähigen Umgebung des Kindes sein? Sollen wir wirklich auf spontane Heilung, die oft erst nach längerer Zeit kommt, warten? Und hier muß man unterstreichen, daß das Fortstillen über längere Zeit hindurch bei selbst fast unmerklichen Schocksyndromen, nur die allergische Reaktionslage des Säuglingsorganismus vertiefen und die Menge der Allergene vermehren kann. Auf diese Weise kann es von monovalenter zu polyvalenter Nahrungsallergie im Säuglingsorganismus kommen, was die Heilungsprozesse nur erschweren muß. Das Schicksal Tausender und aber Tausender von Asthma-, Ekzem-, Heufieber-, chronisch Verdauungstraktkatarrhkranken ist vom Arzte verschuldet, der die Krankheit dieser Menschen im Säuglingsalter nicht recht behandelt oder überhaupt nicht behandelt hat, weil seiner Ansicht nach der Krankheitsprozeß ganz „unschuldig" ist und meist spontan heilt. Wir müssen es hier mit ganzem Nachdruck betonen, wenn wir nicht die allergischen Reaktionen des Säuglingsorganismus mittels diätetisch-antiallergischen Maßnahmen bekämpfen, so befestigen und steigern wir nur diese unheilvolle Fähigkeit des Organismus zu allergischen Reaktionen, was zu bedeutender biologischer Benachteiligung des Säuglings führt und sein künftiges Leben ungünstig beeinflussen könnte.

Abschließend betone ich, daß man die Muttermilch erst nach gewissenhafter, allseitiger und tiefschürfender Untersuchung des ganzen Problems in jedem Krankheitsfall eliminieren darf, und die leichtfertige Ausschaltung der Muttermilch als einen ärztlichen Kunstfehler betrachten soll.

Schrifttum: Campbell, G. A.: Canad. med. Ass. J., 52 (1945), S. 280. — Duke, W. W.: J. Amer. med. Ass., 98 (1932), S. 1445. — György-Moro-Witebsky: Zit. nach Urbach u. Gottlieb. — Low-Wright-Dekker: Zit. nach Urbach u. Gottlieb. — Hansen, K.: Allergie. III. Aufl. (1957). G. Thieme, Stuttgart. — Lyon: Zit. nach Urbach u. Gottlieb. — Moro, E.: Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoides. J. Springer, Berlin (1932). — Nowak, T.: a) Uber die Uberempfindlichkeit gegen Frauenmilch und Kuhmilch (polnisch). Pol. Tyg. lek. (1953), Nr. 33; b) Die Nahrungsallergosen im Licht der beobachteten Fälle bei den Brustkindern (polnisch). Przegl. lek. (1950), Nr. 7; c) Allergie als ätiologischer Faktor der Ernährungsstörungen bei den Säuglingen (polnisch). Przegl. lek. (1946), Nr. 1—3; d) Die Nahrungsallergosen bei den mit Frauenmilch ernährten Säuglingen (polnisch). Przegl. lek. (1950), Nr. 6. — Raczyński, J.: Przegl. lek. (1932), Nr. 26—29 (polnisch). — Ratner: Zit. nach Urbach u. Gottlieb. — Salés u. Verdier: Zit. nach Urbach u. Gottlieb. — Urbach, E. u. Gottlieb, Ph.: Allergy. Grune-Stratton. N. York (1946).

Anschr. d. Verf.: Doz. Dr. med. T. Nowak, Krakau/Polen, Smoleńskstr. 3.

DK 616 - 053.3 - 056.3 : 612.664.191

Aus dem Zentral-Röntgeninstitut der Univ.-Kliniken, Straßburg (Vorstand: Prof. Dr. med. *Ch. M. Gros*)

Die Röntgendiagnostik okkulter Mammakarzinome

von CH. M. GROS

Zusammenfassung: Okkulte Mammakarzinome können sich durch blutig-serösen Ausfluß, Brustwarzenverformung, Achseldrüsenschwellung etc. anzeigen, oder zufolge von Kleinheit, Weichheit, tiefem oder intrazystischem Sitz etc. unentdeckt bleiben, solange nicht Röntgenuntersuchung erfolgt. Deren Symptomatik wird beschrieben und an Bildern (S. 1470) demonstriert. Durch Übersichts- oder gezielte Aufnahme dargestellte verdächtige Stellen sind durch Biopsie mittels Drillbohrers oder Probeexzision der histologischen Klärung zuzuführen.

Summary: Occult mamma carcinoma may manifest themselves by bloody-serous secretion, mammilary malformation, swelling of the axillary glands etc. Or they may remain undiscovered due to small size, softness, deep or intracystic site, as long as no X-ray examination is performed. The symptoms are described and demonstrated by pictures (P 1470). Suspicious parts which are shown by survey or aimed radiography should be histologically established by means of a drill or excision.

Résumé: Les cancers occultes du sein peuvent se manifester par un écoulement séro-sanguinolent, une déformation des mamelons, une tuméfaction des glandes axillaires, etc. ou bien demeurer inaperçus par suite de leur faible étendue, de leur consistance molle ou de leur siège intrakystique tant qu'il n'a pas été procédé à une exploration radiologique. L'auteur en décrit la symptomatique et la démontre à l'aide de clichés (p. 1470). Des endroits suspects, mis en évidence par des clichés d'ensemble ou localisés, devront être élucidés histologiquement par biopsie moyennant drille ou par excision exploratrice.

Unter okkulten Karzinomen verstehen wir hier diejenigen, welche nicht durch einen hervorstechenden, tastbaren Tumor auffallen; man kann sie in zwei große Gruppen unterteilen:

1. Gekennzeichnet durch extra-tumorale Zeichen. Ein solches Symptom kann sich i n der Mamma selbst ergeben (z. B.: serösblutiger Ausfluß — Brustwarzenverformung wie beim Morbus *Paget* — umschriebene Schmerzhaftigkeit). — Tumorsymptome können aber auch a u ß e r h a l b der Mamma vorkommen (z. B.: Achsellymphknotenschwellungen oder Knochenmetastasierung).

2. Okkulte Karzinome ohne besondere Symptome. Solche Malignome werden z. B. bei systematischer Überwachung von Patientinnen aufgedeckt, bei denen früher schon ein Mammakarzinom operiert worden war; andere Kranke kommen wegen einer beliebigen Anomalie der Brüste (Zyste, Hyperplasie usw.) zur Sprechstunde oder einfach zu einer allgemeinen Untersuchung, weil sie irgendwie Angst vor einem Mammakarzinom hatten.

Weshalb gewisse Brustkarzinome nicht durch Anschwellungen oder Indurationen auffallen, ist leicht begreiflich:

- Zu kleine Geschwülste (Durchmesser geringer als ½ cm).
- Zu tief liegende Geschwülste (zu weit entfernt von der palpierenden Hand, die durch eine dicke Schicht von Fett oder Mammagewebe hindurchfühlen muß).
- „Enzephaloide" Geschwülste (zu weich).
- Geschwülste, die sich innerhalb einer Zyste oder in sklero-zystischen Gebilden entwickeln.
- Geschwülste, die lokalisiert bleiben aber diffus wachsen. Die Größe dieser Malignome schwankt zwischen einigen mm bis 2 cm.

Die kompakten Formen sind auf der anatomischen Schnittfläche mit bloßem Auge sichtbar; oft werden sie aber nur mikroskopisch erkannt: wenn der Kliniker eben keine abnorme Masse getastet hat, so zögert der pathologische Anatom beim Schnitt ebenfalls mit der Diagnose, die erst im Mikroskop gestellt wird.

Technik: Die Aufdeckung eines okkulten Karzinoms gehört zu der allgemeinen röntgenologischen Mammadiagnostik; oft ist nur auf der Übersichtsaufnahme einer Mamma ein verdächtiger Befund erkennbar und erst die gezielte Aufnahme ergibt ein klares Bild. Ebenso wie jede Anomalität bei der klinischen Untersuchung (Irregularität, Knotenbildung, Ausfluß) nach der histologischen Exploration verlangt, so muß auch jedes an sich verdächtige Röntgenbild zur m i k r o s k o p i s c h e n K l ä r u n g veranlassen. — Die gezielte Entnahme hat aber je nach ihrer Technik verschiedene Schwierigkeiten:

a) B i o p s i e m i t t e l s D r i l l b o h r e r s. Sie hat als Vorteil, insbesondere beim tiefliegenden verdächtigen Tumor, daß sie keine Verstümmelung bewirkt und doch genügend Material hervorbringt, um eine histologische Untersuchung auszuführen; allerdings muß der Punktionstrokar genau durch den krankhaften Bezirk hindurchgehen. Daher muß man vorher eine exakte Lokalisation mit Röntgenkontrolle der Nadellage vornehmen; wenn nicht genaueste Bedingungen eingehalten werden und wenn die Lagekontrolle unterbleibt, so hat der histologische Befund keine Beweiskraft, da man zu leicht vorbeipunktieren kann. Auch muß man bedenken, daß in einer sehr weichen Brust ein „enzephaloider", weicher Tumor gelegentlich vom Trokar verdrängt werden kann bzw. ausweicht.

b) Probeexzision. Diese bleibt selbstverständlich die zuverlässigste Methode für eine Untersuchung in diesem Gebiet. Wenn aber bei voluminösen Brüsten die vorherige exakte Lokalisation des verdächtigen Gebildes unterlassen wird, so besteht die Gefahr, daß die Entnahme nicht das entscheidende Gewebe erfaßt. Die vorausgehende Injektion einer Methylenblaulösung im Gemisch mit einem Kontrastmittel kann die Orientierung des Chirurgen erleichtern, der es um so schwerer hat, wenn die Brust groß ist, während der Tumor klein, schlecht sichtbar und oft ohne Konsistenz sein kann. — Übrigens sollte man auch nach erfolgter Probeexzision eine Röntgenkontrolle durchführen, um sicher zu sein, daß alles Verdächtige entfernt worden ist bzw. um die genaue Lokalisation des entnommenen Gewebes nachträglich zu erhärten. — Nur durch eine gemeinschaftliche Leistung von Radiologen, Chirurgen und Anatomopathologen können beweiskräftige Resultate erlangt werden; wenn etwa der Röntgenologe nicht das Bild des Operationspräparates selbst gewonnen hat, wenn der Histologe nicht den entsprechend verdächtigen Bezirk erfaßt hat, hat die Untersuchung keinen Wert. Mit bloßem Auge auf dem Objektträger oder unter der Lupe muß die Struktur des Präparates mit der des Röntgenbildes übereinstimmen. Falls insbesondere Mikro-Kalzifikationen diagnostiziert worden waren, so müssen sie im anatomischen Präparat wiedergefunden werden; daher muß die Fixierung des Präparates nicht in „Liquide de *Bouin*" (Pikrinsäure + Formol), sondern in Formol erfolgen. Wenn die ersten Schnitte vom Block nichts Besonderes ergeben, so muß einfach weiter geschnitten werden (tatsächlich fanden wir mehrmals, daß die epitheliomatöse Region am anderen Ende des Blocks lag; dieser kann übrigens auch noch radiographiert werden, insbesondere, wenn Mikro-Kalzifikationen das einzige Verdachtsmoment waren und im Objekt wieder gefunden werden sollen).

Röntgenologische Symptomatik: Man kann die Röntgenbefunde, die einen okkulten Brustkrebs wahrscheinlich machen, folgendermaßen einteilen:

1. Eine noduläre Verschattung, mehr oder weniger irregulär, von enzephaloidem oder sternförmigem Typus (was auf ein kleines, szirrhöses Epitheliom hinweist).

2. Mikro-Verschattungen, welche kalzifizierten Nekrosen von kanzerösen Weichteilgebilden entsprechen oder Sekretionen in den Azini bedeuten; Mikro-Kalzifikationen, die durch ihre unregelmäßige Anordnung und Form auf einen diffusen beginnenden Krebs hindeuten (die Differentialdiagnose zwischen Mikro-Kalzifikationen bei Epitheliom und Mikro-Kalzifikationen bei Dystrophien ist in diesem Stadium oft sehr schwierig).

3. Können alle direkten Zeichen fehlen, sondern nur eine Deformation oder eine Konvergenz der Trabekelzeichnung weist auf ein infiltrierendes und retrahierendes Epitheliom-Zentrum hin.

Auf unseren Abbildungen (siehe Kunstdruckbogen S. 1470) zeigen wir einige Beispiele von okkulten Mammakarzinomen, ausgewählt unter den 60 von uns bisher diagnostizierten Fällen.

Okkulter Brustkrebs, Fall 1: 46j. Patientin kommt wegen Spontanschmerzen in den äußeren Quadranten der linken Mamma, die druckschmerzhaft ist (nicht zyklusabhängig). — Genaueste Inspektion und Palpation ohne Auffälligkeit; beide Brüste sind symmetrisch, ohne palpable Masse. — Lichtdurchleuchtung: linke äußere Region etwas weniger lichtdurchlässig (s. Abb. 1a und b).

Okkulter Brustkrebs, Fall 2: 48j. Patientin, 2 Kinder. Sept. 1952 *Halsted*-Op. wegen enzephaloiden Epithelioms der linken Brust; gute Vernarbung, keine Drüsenschwellungen, keine Metastasen. Rechte Brust weich, unauffällig bei Lichtdurchleuchtung (s. Abb. 2a und b).

Fall 3: 39j. Patientin, *Halsted*-Op. li. im April 1950 wegen Epitheliom li. mit Lymphknotenbefall re. subklavikulär. Röntgennachbestrahlung Juni/Juli 1950 — Febr. 1953: Metastasen in Beckenknochen, Sakrum und re. Femur. Lokale Bestrahlung; die Pat. kann dann wieder ungestört gehen. Die rechte Brust bleibt weich, von verschiedenen Ärzten o. B. befunden. Lichtdurchleuchtung normal (s. Abb. 3a—b).

Legenden zu den Abbildungen auf S. 1470:

Abb. 1a. Vertikale Aufnahme: Wolkige Verschattungen, im Zusammenhang mit nodulärer Fibrose; ein diskretes, sternförmiges Gebilde auf allen Aufnahmen sichtbar (verdächtiger Befund, weitere Überwachung!). 3 Monate später noch immer klinisch o. B.

Abb. 1b. Vertikale Aufnahme: Das sternförmige Bild tritt klarer hervor; von einem dichten Zentrum gehen zahlreiche Strahlen in alle Richtungen, die Umgebung retrahierend-infiltrierend. Diagnose: Epithelioma stellare der äußeren Teile der linken Brust, dem schmerzhaften Bezirk entsprechend. — Probatorische Exzision.

Abb. 1c. Radiographie des Operationspräparates. (Histologischer Befund: Glanduläres, polymorphes Epitheliom, im allgemeinen alveolär, atypisch, enzephaloiden Charakters.)

Abb. 2a. Vertikale Aufnahme: Sternförmiges Bild mit strahlenförmiger Zeichnung im Umkreis von 3—4 cm; zentral einige Mikro-Kalzifikationen. Diagnose: Epitheliom. — Probepunktion unter Röntgenkontrolle. Histologische Befunde: Sehr atypisches, glanduläres Epitheliom, außergewöhnlich diffus. Jan. 1953 *Halsted*-Op. re.

Abb. 2b. Histologie: Primitives Mammakarzinom; atypisches glanduläres Epitheliom, sich ziemlich diffus verbreitend. Zahlreiche und feine Kalkstrahlbildungen in den neoplastischen Alveolen. (In den untersuchten axillären Lymphknoten keinerlei Metastasierung.)

Abb. 3a. Vertikale Aufnahme: Im Bereich der äußeren Quadranten kleine, flaue Verschattung, nicht homogen, ohne deutliche Einsäumung oder Abgrenzung, Durchmesser etwa 1 cm. Verdacht auf Malignität. — Lokale Exzision unter Röntgenkontrolle. Der makroskopische Schnitt zeigt im Operationspräparat einen kleinen Tumorkern, 0,75 cm Durchmesser, hart.

Abb. 3b. Radiographie des Operationspräparates: Die unregelmäßige Verschattung ist deutlich erkennbar.

Abb. 3c. Histologischer Befund: Atypisches glanduläres Epitheliom, kleinalveolar-enzephaloid, ohne Nekrose und ohne sichtbare Kalzifikation.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Ch. M. Gros, Service Central de Radiologie des Hospices Civils, Straßburg.

DK 618.19 - 006.6 - 073.75

Aus der I. Universitäts-Augenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. med. *A. Pillat*)

Retrolentale Fibroplasie in Österreich

von H. SCHENK

Zusammenfassung: Die retrolentale Fibroplasie ist eine Krankheit der Netzhaut, die nahezu ausschließlich Frühgeburten befällt, die im Inkubator aufgezogen werden. Seit der Erstbeschreibung durch *Terry* 1942 wurde über zahlreiche Fälle berichtet. Die meisten Fälle wurden in den USA und Großbritannien gemeldet, während aus den anderen Ländern Europas wesentlich weniger Fälle publiziert wurden. Nachdem zunächst verschiedenste Faktoren als Ursache der Erkrankung angenommen wurden, konnte schließlich durch klinische und experimentelle Untersuchungen nachgewiesen werden, daß eine zu hohe Sauerstoffkonzentration im Inkubator die retrolentale Fibroplasie entstehen läßt. Wenn es auch nach entsprechender Drosselung der Sauerstoffzufuhr im Inkubator zum sofortigen Absinken der Erkrankungszahlen kam, können vereinzelt doch immer wieder frische Fälle beobachtet werden. Dies veranlaßte uns, an sämtliche Augen- und Kinderkliniken in Österreich ein Rundschreiben zu richten, um sämtliche in Österreich beobachteten Fälle von retrolentaler Fibroplasie zu erfassen. In einer Tabelle wird Geburtsgewicht, Dauer und Sauerstoffkonzentration der Inkubatorbehandlung sowie das Stadium der retrolentalen Fibroplasie aller 17 mitgeteilten Fälle aufgezeichnet, und zu den einzelnen Fällen wird Stellung genommen.

Summary: Retrolental fibroplasia is a disease of the retina which attacks, almost exclusively, premature children raised in the incubator. Since it was first described by Terry in 1942, numerous cases were reported on. The largest number of cases was reported from the USA and Great Britain while much fewer cases were published in the other countries of Europe. After assuming first many different factors as causes of the disease, it could finally be shown by clinical and experimental investigations that a too high concentration of oxygen in the incubator is the cause for the origin of retrolental fibroplasia. Although a suitable reduction of the oxygen supply in the incubator caused an immediate drop in the number of diseases, new cases can still be observed here and there. This fact induced us to send a circular letter to all ophthalmology and pediatric hospitals in Austria in order to learn of all cases of retrolental fibroplasia observed in Austria. A schedule states the weight at birth, duration and oxygen concentration of incubator treatment as well as the stage of retrolental fibroplasia of all 17 cases reported. An opinion is given on the individual cases.

Résumé: La fibroplasie rétrolentale est une maladie de la rétine qui affecte à peu près exclusivement les nés avant-terme mis en couveuse. Depuis la première description qui en fut faite en 1942 par *Terry*, de nombreux rapports ont été publiés. La plupart des cas ont été signalés dans les Etats-Unis et en Angleterre, alors que les autres pays d'Europe en publiaient infiniment moins. Après avoir supposé, comme cause de l'affection, les facteurs les plus divers, des recherches cliniques et expérimentales ont permis finalement de démontrer qu'une concentration trop élevée d'oxygène dans la couveuse provogue l'apparition de la fibroplasie rétrolentale. Bien que le chiffre des affections régressa immédiatement après avoir réduit l'apport d'oxygène dans la couveuse, on ne cesse cependant d'enregistrer de nouveaux cas isolés. Ceci amena l'auteur à adresser à toutes les cliniques ophtalmologiques et pédiatriques en Autriche une circulaire, les invitant à enregistrer tous les cas, sans exception, de fibroplasie rétrolentale observés en Autriche. Sur un tableau figure le poids à la naissance, la durée et la concentration d'oxygène du traitement en couveuse, de même que le stade de la fibroplasie rétrolentale de la totalité des 17 cas signalés en même temps que chaque cas fait l'objet d'une discussion.

Die **retrolentale Fibroplasie** stellt eine Erkrankung der Netzhaut dar, die vorwiegend bei Frühgeburten mit niederem Geburtsgewicht nach Aufzucht im Inkubator auftritt. Die erste Beschreibung der Krankheit erfolgte 1942 von *Terry* in den Vereinigten Staaten. In den folgenden Jahren häuften sich in steigendem Maße die Berichte über neue Krankheitsfälle. Vor allem in den USA war in den Jahren 1946 bis 1953 ein sprunghaftes Ansteigen von neuen Fällen zu verzeichnen, so daß schließlich jährlich etwa 600 Fälle beobachtet werden konnten. Nach längerer Unklarheit über das Wesen der Krankheit konnte in zahlreichen klinischen und experimentellen Arbeiten auf die eigentliche Ursache der schweren Veränderungen am Augenhintergrund hingewiesen werden, die in einer zu hohen Sauerstoffkonzentration im Inkubator zu suchen ist. Erst nach dieser Erkenntnis sank die Zahl der Erkrankungen in den Jahren 1954 und 1955 wieder stark ab.

In der Zeitspanne zwischen Erstbeschreibung und 1954 war es jedoch in den Vereinigten Staaten bereits zu über 5000 Erkrankungsfällen gekommen. In den anderen Ländern lagen die Erkrankungsziffern wesentlich tiefer. Wenn auch keineswegs sämtliche Fälle publiziert wurden, so läßt sich doch an Hand der erfolgten Veröffentlichungen ein gewisses Bild über die **Häufigkeit** der Erkrankung in den verschiedenen Ländern gewinnen.

Nächst den Vereinigten Staaten kamen die meisten Fälle in England (130) zur Beobachtung. Weiters folgen Schweden (38), Frankreich (37), Dänemark (32), Neuseeland (31), Australien (28), Finnland (26), Italien (10), Holland (8), CSR, Deutschland, Japan, Brasilien (je 6), Belgien (4), Schweiz und Kuba (je 3) und Jugoslawien (2). Je ein Fall trat in Argentinien, Israel, Norwegen, Spanien, Südafrika und Uruguay auf.

Wenn auch durch die zahlreichen Publikationen Ursache und Verlauf dieser schweren Krankheit genügend bekannt sind, scheint es uns doch angezeigt, sämtliche **in Österreich beobachteten Fälle** zusammenzustellen. Anlaß zu dieser Aufstellung gaben 3 neue Fälle von retrolentaler Fibroplasie, die in den letzten Monaten an unserer Klinik zur Beobachtung kamen.

Durch ein Rundschreiben an sämtliche Kinder- und Augenkliniken bzw. Abteilungen in Österreich*) konnten insgesamt

*) Wir möchten an dieser Stelle den Vorständen der betreffenden Kliniken und Abteilungen für ihre Mithilfe herzlichst danken.

Tabelle 1

Fall Nr. u.	Geburtsdatum	Geburtsgewicht	Inkubatorbehandlung		Stadium der RLF	Kinderabteilung	Augenabteilung
			Dauer	Sauerstoffkonz.			
1. Franz S.	28. 2. 1953	1400 g	3 Wo. 2 Wo.	40—50% 40%	R. A.: 0 L. A.: II	Univ.-Kinderkl. Wien II. Frauenkl. Wien	II. Univ.-Augenklinik, Wien *8)
2. Johann K.	24. 3. 1953	1400 g	5 Wo.	35—40%	R. A.: II L. A.: I	Univ.-Kinderkl. Wien *8), 16*)	II. Univ.-Augenklinik, Wien
3. Julius V.	23. 5. 1953	1420 g	zeitweise mit Maske	Sauerstoff	R. A.: III L. A.: V	II. Frauenkl. Wien Univ.-Kinderkl. St.-Anna-Kindersp.	I. Univ.-Augenklinik, Wien
4. Christine A.	27. 5. 1954	1700 g	2 Wo. 5 Wo.	50% 35—40%	R. A.: I L. A.: II	I. Univ.-Frauenkl. Wien *8) Univ.-Kinderklinik, Wien *16)	II. Univ.-Augenklinik, Wien
5. Manfred E.	26. 7. 1953	3750 g	0	0	R. A.: V L. A.: V	Hebamme *10)	I. Univ.-Augenklinik, Wien
6. Helga L.	27. 1. 1955	2550 g	0	0	R. A.: I L. A.: I	St.-Anna-Kinderspital, Wien	I. Univ.-Augenklinik, Wien
7. Helmut P.	26. 2. 1955	1000 g	8 Wo.	40%	R. A.: III L. A.: III	Landeskrankenhaus Leoben	Prim. *Riedl*
8. Roman G.	21. 3. 1955	1060 g	6 Wo.	40—50%	R. A.: 0 L. A.: II	Univ.-Kinderkl. *8) I. Univ.-Frauenkl.	II. Univ.-Augenklinik, Wien
9. Silvia H.	8. 5. 1955	1200 g	4 Wo.	35—40%	R. A.: I L. A.: I	Univ.-Kinderkl. *8) Wien	I. Univ.-Augenklinik, Wien
10. Wolfgang St.	14. 7. 1955	1230 g	~2 Wo.	30—40%	R. A.: II L. A.: IV—V	Kinderkl. Glanzing Wien	II. Univ.-Augenklinik, Wien
11. Monika T.	31. 10. 1955	1250 g	2 Wo.	Sauerstoffzelt	R. A.: V L. A.: II	Landeskrankenhaus Salzburg	I. Univ.-Augenklinik, Wien
12. Günther H.	1. 12. 1955	1580 g	2 Wo.	35—40%	R. A.: IV L. A.: V	Göteborghaus Speising	II. Univ.-Augenklinik, I. Univ.-Augenklinik,
13. Ursula P.	5. 11. 1957	1400 g	2 Wo.	30%	R. A.: III L. A.: III	Landeskrankenhaus Linz	I. Univ.-Augenklinik, Wien
14. Friederike U.	30. 12. 1957	2000 g	2 Wo.	Oxymix	R. A.: IV—V L. A.: IV—V	Kinderkl. Glanzing	II. Univ.-Augenklinik, Wien
15. Heidemarie P.	10. 2. 1958	1100 g	6 Wo.	40%	R. A.: V L. A.: V	Landeskrankenhaus Leoben	I. Univ.-Augenklinik, Wien
16. Heinz D.	24. 12. 1958	1450 g	Sauerstoff 4 Wo.	mit Maske 30—40%	R. A.: V L. A.: V	Kinderklinik Innsbruck	Augenklinik Innsbruck
17. Maria K.	27. 1. 1959	1100 g	6 Wo.	35—40%	R. A.: IV—V L. A.: IV—V	Göteborghaus *13) Speising	I. Univ.-Augenklinik, Wien

*) = Literatur-Hinweis.

17 sichere Fälle von retrolentaler Fibroplasie in der Zeit von 1953 bis 1959 erfaßt werden. In der folgenden Tab. 1 sind die Angaben über Geburtsgewicht, Dauer und Sauerstoffkonzentration der Inkubatorbehandlung der einzelnen Erkrankungsfälle aufgezeichnet.

Neben diesen 17 sicheren Fällen wurde bei drei weiteren Fällen der Verdacht auf eine bestehende retrolentale Fibroplasie ausgesprochen, eine Verifizierung der erhobenen Befunde war jedoch aus äußeren Gründen nicht durchführbar. In einem Fall konnten nähere Angaben nicht eingeholt werden, da das betreffende Kind in einem amerikanischen Entbindungsheim während der Besatzungszeit zur Welt kam. Im zweiten Fall handelte es sich um eine 860 g schwere Frühgeburt mit fraglichen Veränderungen an einem Auge, das Kind starb vor Sicherstellung der Diagnose im Alter von 2 Monaten. Im dritten Fall bildeten sich suspekte Fundusveränderungen innerhalb weniger Tage zurück.

In einer weiteren Tabelle (Tab. 2) ist die Anzahl der zur Zeit in Österreich in Betrieb stehenden Inkubatoren an den einzelnen Kinderabteilungen sowie die Zahl der in Inkubatoren aufgezogenen Frühgeburten neben der Zahl von Erkrankungen an retrolentaler Fibroplasie angeführt.

Zu diesen 56 Inkubatoren, die zur Aufzucht von Frühgeburten an den einzelnen Säuglingsabteilungen in Österreich zur Verfügung stehen, kommen noch 11 Geräte an Frauenabteilungen, die jedoch nur in einzelnen Fällen für längere Zeit in Anspruch genommen werden. In der Regel erfolgt bereits nach einigen Tagen die Verlegung der Säuglinge an eine der Säuglingsabteilungen, so bald es ihr Zustand erlaubt.

Überblickt man die Fälle von retrolentaler Fibroplasie, so zeigt sich, daß nur 11 von den 17 Kindern im Inkubator aufgezogen wurden. Die **Sauerstoffkonzentration** betrug nach den Angaben der einzelnen Kliniken bei 3 Fällen bis zu 50%, bei den übrigen Fällen unter 40%. Die Dauer der Inkubatorpflege

Tabelle 2

Krankenhaus	Anzahl der in Betrieb stehenden Inkubatoren	Beginn der Inkubatorbehandlung	Zahl der im Inkubator aufgezogenen Frühgeburten	davon retrolentale Fibroplasien (die Fälle ohne Inkubatorbehandlung in Klammer)	
1. Universitäts-Kinderklinik, Wien (1. u. 2. Frauenkl.)	4	1953	310	5	
2. Kinderklinik der Stadt Wien, Glanzing	2	1954	59	1	(1)
3. *Gottfried-v.-Preyer*sches Kinderspital	7	1956	241	0	
4. Krankenhaus der Stadt St. Pölten, Kinderabt.	3	1954	171	0	
5. A. ö. Landeskrankenhaus Steyr, Kinderabt.	3	1953	500	0	
6. A. ö. Krankenhaus der Stadt Linz, Kinderabt.	9	1956	300	1	
7. Landeskrankenanstalten Salzburg, Kinderspital Frügeburtenstation	3	1955	55		(1)
8. Universitäts-Kinderklinik Graz u. Univ.-Frauenklinik Graz	4	1951	220	0	
9. Landeskrankenhaus Leoben, Kinderabtlg.	3	1953	46	2	
10. Kinderabt. Göteborghaus des Landeskrankenhauses Mödling	13	1954	410	2	
11. A. ö. Bezirkskrankenhaus Mistelbach	5	1956	273	0	
Gesamtzahl:	56	—	2485	11	(2)

schwankte zwischen 2 bis 8 Wochen. Bei 4 weiteren Kindern (Fall 3, 11, 14 und 16) wurde Sauerstoff in anderer Form (Sauerstoffzelt, Sauerstoffflasche mit Trichter oder Maske) zugeführt, wodurch die tatsächliche Sauerstoffkonzentration nicht sicher bestimmt werden konnte. Aus der Literatur sind die Fälle von *Betke* und *Reuss* sowie von *Kästner* bekannt, bei denen ebenfalls eine retrolentale Fibroplasie ohne Inkubatorpflege nur bei Sauerstoffbeatmung auftrat. Bei den zwei restlichen Fällen unserer Zusammenstellung (Fall 5 und 6) kam es zur Ausbildung einer retrolentalen Fibroplasie, ohne daß Sauerstoff in irgendeiner Form zugeführt wurde. In diesen beiden Fällen handelte es sich außerdem um keine Frühgeburten, sondern um voll ausgetragene Kinder. Bei einem dieser Fälle (Fall 6) lag eine Zwillingsgeburt vor. Das zweite Kind konnte ebenfalls untersucht werden, wies jedoch keinerlei Veränderungen im Rahmen einer retrolentalen Fibroplasie auf. Allerdings handelte es sich bei Fall 6 um das erste Stadium der retrolentalen Fibroplasie. Es soll darauf hingewiesen werden, daß besonders bei Kindern, die nicht im Inkubator gelegen sind, die Sicherheit der Diagnose zu wünschen übrigläßt. Das sporadische Auftreten einer retrolentalen Fibroplasie nach normal langer Schwangerschaft ist ebenfalls aus zahlreichen Veröffentlichungen hinreichend bekannt. (*Dixon* und *Paul*, *Gomes da Silva*, *Krause*, *King*, *Kubena*, *Minton* und *Cole*, *Reese* und *Stepanik*, *Rychener*, *Pillat*, *Schlitter*, *Schönenberg* und *Remky*.) Doch auch vor der Erstbeschreibung der retrolentalen Fibroplasie durch *Terry* finden sich in den letzten 75 Jahren der Literatur Fälle, die dem Syndrom, wie wir es heute kennen, ähnlich sind, wenn auch früher das Vorkommen eines retrolentalen vaskularisierten, undurchsichtigen Gewebes als seltene kongenitale Mißbildung aufgefaßt wurde.

Das Geburtsgewicht lag mit Ausnahme der beiden ausgetragenen Kinder meist nur wenig über 1000 g und erreichte nur in je einem Fall 1700 bzw. 2000 g. Unter den 17 Kindern mit retrolentaler Fibroplasie waren 9 Knaben und 8 Mädchen. Die meisten Fälle (12) kamen in den Jahren 1953 bis 1955 zu Beginn der Inkubatoraufzucht in Österreich zur Beobachtung. In diesen Zeitabschnitt fallen z. B. sämtliche 5 an der Universitäts-Kinderklinik in Wien beobachteten Fälle. In den letzten 3 Jahren konnten nur mehr 5 Fälle festgestellt werden, obwohl gerade in diesen Jahren die Zahl der im Inkubator aufgezogenen Frühgeburten stark anstieg.

Unter den insgesamt 2485 Frühgeburten, die in Österreich in der Zeit von 1953 bis 1959 in Inkubatoren aufgezogen wurden, finden sich 11 Fälle von retrolentaler Fibroplasie (d. i. 0,44%). Wenn auch dieser Prozentsatz relativ gering ist, so ist es doch sicher möglich, durch entsprechend vorsichtige Beanspruchung der Inkubatoren hinsichtlich der Sauerstoffkonzentration ein weiteres Absinken der Erkrankung zu erzielen.

Schrifttum: 1. Betke, K. u. Reuss, G.: Retrolentale Fibroplasie ohne Inkubatorpflege. Kinderärztl. Praxis, 24 (1956), S. 345. — 2. Dixon, J. M. u. Paul, E. V.: Separation of the pars ciliaris retinae in retrolental Fibroplasia. Amer. J. ophthalm., 34 (1951), S. 182. — 3. Gomes da Silva, A. u. Berretini, G. L.: Über einen Fall von retrolentaler Fibroplasie. Arqu. brasil oftalm., 15 (1954), S. 289; ref. Zbl. Augenheilk., 61 (1954), S. 289. — 4. Kästner, M.: Beobachtungen bei Frühgeburten. Klin. Mbl. Augenheilk., 130 (1957), S. 304. — 5. Krause, H. C.: Blindness in premature infants with special reference to retrolental fibroplasia. Texas Rep. Biol. Med., 9 (1951), S. 46; ref. Zbl. Augenheilk., 56 (1951), S. 311. — 6. King, M. J.: Retrolental Fibroplasia. Arch. ophthalm., 43 (1950), S. 694. — 7. Kubena, K.: Retrolentale Fibroplasie. Zbl. Augenheilk., 72 (1957), S. 139. — 8. Kundratitz, K. u. Gross, H.: Retinopathie bei Inkubatoraufzucht Frühgeborener. Neue österr. Z. Kinderheilk., 1 (1955), S. 47. — 9. Minton, J. u. Cole, P.: Retrolental Fibroplasia. Brit. med. J., 4704 (1951), S. 450. — 10. Pillat, A.: Ein Fall von retrolentaler Fibroplasie. Wien. klin. Wschr., 66 (1954), S. 772. — 11. Reese, A. B. u. Stepanik, J.: Cicatriceol Stage of Retrolental Fibroplasia. Amer. J. Ophthalm., 38 (1954), S. 308. — 12. Rychener, R. O.: Retrolental Fibroplasia. Amer. J. Ophthalm., 33 (1950), S. 128. — 13. Schenk, H.: Ein neuer Fall von retrolentaler Fibroplasie in Österreich. Demonstration i. d. Ges. f. Kinderheilkunde am 2. 6. 1959. — 14. Schnöenberg, H. u. Remky, H.: Zur retrolentalen Fibroplasie. Mschr. Kinderheilk., 99 (1951), S. 374. — 15. Schlitter, K.: Zur Frage der retrolentalen Fibroplasie. Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 544. — 16. Stepanik, K.: Retrolentale Fibroplasie nach protrahierter Zufuhr von niedrig konzentriertem Sauerstoff. Wien. klin. Wschr., 67 (1955), S. 481. — 17. Terry, T. L.: Extreme prematurity and fibroplastic overgrouth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Amer. J. Ophthalm., 25 (1942), S. 203.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Schenk, I. Univ.-Augenklinik, Wien, Alserstraße 4 (4. Hof).

DK 617.735 (436)

Aus der Dermatovenerologischen Klinik in Agram (Vorstand: Prof. Dr. med. *Fr. Kogoj*)

Leitsymptom: Pruritus

von FR. KOGOJ

Zusammenfassung: Das Jucken wird als diejenige Gefühlsempfindung definiert, die zur mechanischen Hautbearbeitung herausfordert. Auch das sogenannte idiopathische Jucken ist sekundär, nur ist seine Ursache unbekannt. Die Pathogenese des Juckens wird in ihren Hauptzügen dargestellt. Auch auf den „juckenden Hauthof" von *Bickford* und die Untersuchungen von *Shelly* und *Arthur* über den Juckmechanismus und die subepidermal gelegenen „Juckpunkte" wird eingegangen. Der Pruritus ist eine physiologische Reaktion, aber kein physiologisches Symptom. Viele Dermatosen jucken. Von den generalisierten Pruritus ist der senile am häufigsten. Von den extrakutanen, Jucken verursachenden Erkrankungen werden u. a. besprochen der Diabetes mellitus, die Hepatopathien, die Parasiteninfestation, endokrine Störungen, maligne Tumoren usw. Der anogenitale Pruritus wird besonders hervorgehoben, ebenso der Vulvarpruritus. Ein allgemein sicher wirkendes Antipruritikum gibt es nicht. Verschiedene lokale und allgemeine Maßnahmen und eine Reihe von den antipruritisch wirkenden Mitteln und Verfahren wird angeführt.

Summary: Itching is defined as a sensation provoking mechanical skin treatment. The so-called idiopathic itching, too, is secondary, its cause, however, is unknown. The pathogenesis of itching is described in its main features. The "itching skin ring" of Bickford, and Shelly's and Arthur's investigations of the itching mechanism and the sub-epidermic "itching spots" are also gone into. Pruritus is a physiological reaction but not a physiological symptom. Many types of dermatosis are itching. Of the generalised pruriti, the senile type is most frequent. Among the extra-cutaneous diseases causing itching, the diabetes mellitus, hepatopathias, parasite infestation, endocrine disturbances, malignant tumours and others are discussed. The anogenital pruritus is particularly emphasized as well as the vulvar pruritus. A generally and definitely effective anti-pruriticum does not exist. Various local and general measures and a number of anti-pruritic drugs and procedures are mentioned.

Résumé: L'auteur définit le prurit comme la manifestation sensorielle qui provoque à la manipulation mécanique de la peau. De même le prurit dit idiopathique est secondaire, seule la cause en est inconnue. L'auteur décrit dans ses grandes lignes la pathogénie du prurit. Il traite également en détail l'« aréole cutanée prurigineuse » de *Bickford* et les recherches de *Shelly* et *Arthur* sur le mécanisme du prurit et les « points prurigineux » situés sous l'épiderme. Le prurit est une réaction physiologique, mais non un symptôme physiologique. Nombreuses sont les dermatoses qui démangent. Parmi les prurits généralisés, le prurit sénile est le plus fréquent. Parmi les affections extracutanées provoquant le prurit, l'auteur discute, entre autres, le diabète sucré, les hépatopathies, les infestations parasitaires, les troubles endocriniens, les tumeurs malignes, etc. Le prurit anogénital fait l'objet d'une mention particulière, de même le prurit vulvaire. Il n'existe pas d'antiprurigineux d'une efficacité générale certaine. L'auteur cite différentes mesures locales et générales et une série de remèdes et de procédés exerçant une action antiprurigineuse.

Im Vergleich zur relativen Fülle von objektiv festzustellenden Hautveränderungen beschränken sich die subjektiven Empfindungen, sowohl bei Vorhandensein von Hautmanifestation als auch ohne diese, auf eine ganz geringe Anzahl. Bei weitem das häufigste subjektive Symptom ist neben den selteneren Gefühlsempfindungen der Haut, wie Schmerz, Brennen, Kitzeln, Kribbeln (Ameisenlaufen), Pelzigsein u. ä., das Jucken, der Pruritus.

Mit *Hebra, Jacquet, Nobl, Ormsby* und *Montgomery, Bertaccini* u. a. unterscheiden wir streng zwischen **Pruritus und Prurigo**. Während der letztere durch das juckende Prurigoknötchen gekennzeichnet ist, fehlt dem Pruritus eine ihm zugehörige Morphe. Was an einer juckenden Haut zu sehen ist, sind direkt oder indirekt durch das Kratzen verursachte Manifestationen, angefangen von der oft strichförmigen, durch den kratzenden Nagel oder ähnliches verursachten Exkoriation bis zur sekundär erfolgenden Infektion mit Pyokokken in Form von eitrigen Follikulitiden, Furunkeln u. ä. Es ist unangebracht, von pruriginösen Hauterscheinungen zu sprechen; richtig ist: pruritische Hauterscheinungen. *Kelling* und *Holzmann* verwenden das Wort „antipruritüös".

Von den oben erwähnten Parästhesien sind alle mit dem Juckreiz verbunden oder verwandt, der genaue Ablaufsmechanismus einzelner von ihnen ist jedoch noch wenig erforscht. Zwischen Brennen und Jucken gibt es Übergänge, ebenso zwischen Jucken und Kitzelgefühl, wobei das letztere zum Unterschied vom ersteren sofort, ohne Latenz, dem auch an Berührungsrezeptoren angreifenden Reiz folgt. Die Beziehungen zwischen **Schmerz und Jucken** werden gewöhnlich durch die „Schwellentheorie" erklärt. Ihr zufolge äußert sich schwächere Reizung der Schmerzrezeptoren durch Jucken, stärkere durch Schmerz.

U. a. ist *Rothmann* Anhänger dieser Auffassung. *Frey* postuliert denselben Stimulus für die Auslösung des Schmerzes und des Juckens. Eine Reihe von Autoren *(Brett, Lisi, Rajka, Kenedy u. a.)* sind der Ansicht, daß am Zustandekommen des Juckens das Vegetativum beteiligt ist. *Rajka* faßt den Pruritus als zweiphasig auf, wobei in der ersten Phase durch einen Axonreflex eine prurigene Substanz frei wird, während in der zweiten Phase der dadurch ausgelöste Reiz höheren Zentren zugeführt wird. Auf Grund einer Reihe von Gegenargumenten wird von *Rothmann* eine Beteiligung des Vegetativums bei der Juckentstehung abgelehnt. Ebenso wie man mit einem in der grauen Substanz des III. Ventrikels bzw. der thalamisch-subthalamischen Region gelegenen Schmerzzentrum rechnet, wird auch von einem Juckzentrum gesprochen, das sich im Hypothalamus *(Schmidt)* oder im verlängerten Mark *(Königstein)* befinden soll. Als rein kortikal bedingtes Jucken wird z. B. die Akarophobie, der Phantompruritus, das Jucken bei ausgesprochenen Psychosen u. ä. angesehen.

Lisi (1938) definierte das Jucken als Hautempfindung mit besonderem psychischem Inhalt, die den Wunsch und instinktiven Zwang zum

Kratzen wachruft. Wir sagen kurz, daß das Jucken diejenige Gefühlsempfindung ist, die zur mechanischen Hautbearbeitung herausfordert. Wir sagen absichtlich nicht „zum Kratzen herausfordert", weil es Juckqualitäten gibt, die eher ein Reiben *(J. Jadassohn)*, Drücken usw. als ein ausgesprochenes Kratzen zu ihrer Milderung beanspruchen. *Borelli* weist auf den psychologischen Untergrund des Juckreizes bzw. des Kratzens hin und erwähnt drei Komplexe, den erotischen, den Aggressions- und den Sauberkeitskomplex.

Eine von der Epidermis entblößte Haut juckt nicht. Das zum Sistieren des Pruritus führende Aufkratzen findet damit seine Erklärung. Auch ist das ein Beweis dafür, daß sich die nervösen Rezeptoren für den Juckreiz in der Epidermis selbst oder in dem ihr knapp anliegenden und mit ihr eine Funktionseinheit (Parenchymhaut, *Kromayer*) bildenden kutanen Anteil befinden. Das Jucken ist im allgemeinen in der Wärme stärker als in der Kälte.

Man spricht von einem idiopathischen, essentiellen, primären Jucken und einem sekundären Jucken, das als Begleitsymptom oder Folgeerscheinung einer Erkrankung der Haut oder der inneren Organe erscheint. Aber auch jeder sog. idiopathische Pruritus ist eigentlich ein sekundärer, nur ist uns seine Ursache verborgen geblieben. Die Worte idiopathisch und essentiell dürfen nicht über unser Unwissen hinwegtäuschen. Der Pruritus ist keine selbständige Entität, er ist keine Krankheit an sich, sondern immer nur ein Symptom. Mit der Körperoberfläche in direktem Zusammenhang stehende Schleimhäute, z. B. in der Nase (Nasenbohren der verwurmten Kinder), an der Zunge (perniziöse Anämie), an der Konjunktiva, in der Genital- und Analregion (s. später) können jucken.

Das Jucken kann intermittent oder ständig vorhanden sein, es kann mehr oder weniger generalisiert oder streng lokalisiert, zirkumskript sein. Seine Intensität variiert vom einmaligen, kaum wahrnehmbaren Juckgefühl bis zu wiederholten schwersten, unstillbaren, unerträglichen, sogar mit Selbstmord endenden Juckkrisen.

Einen interessanten Befund aus neuester Zeit stellt die „juckende Haut" dar. Mit diesem Namen bezeichnet *Bickford* einen in der unmittelbaren Umgebung einer spontan (z. B. nach einem Mückenstich) juckenden Stelle bestehenden, ungefähr elliptischen Hauthof, der bei leichtem Darüberstreichen juckt. Der Vorgang wird auf einen Axonreflex zurückgeführt.

Betreffs der **Entstehung des Juckens** soll zuerst *Lewis* angeführt werden, der für eine obligate Histaminfreisetzung bei Pruritis eintritt. Die Substanz P von *Kenedy* ist vielleicht mit dem Histamin identisch. In der angegebenen Form ist diese Ansicht heute nicht mehr haltbar (s. u.). Wir werden später noch darauf zurückkommen. Als pruritogen nennt *Bertaccini* (1958) außer dem Histamin und den Histaminliberatoren noch das Azetylcholin, verschiedene Proteinasen, das Morphium, elektrische Reize, Kälte und Hitze. Von anderen Stoffen sind hier noch anzuführen, z B. von den körpereigenen, verschiedene Stoffwechselprodukte, Heparin, Absonderungen des Endokriniums usw., von den von außen zugeführten die Alkaloide überhaupt (Belladonna, Opium), viele Sedativa und Analgetika (Barbiturate, Chloralhydrat, Cocain) usw. Man soll auch an Pruritus bei Toxikomanen denken. Starke Raucher und Kaffeetrinker klagen hie und da über Jucken, das cessante causa aufhört. Nach *Brack* sollen Störungen des Ca-Gleichgewichtes durch Reizung nervöser Endigungen an den Kapillaren Jucken auslösen. *Fleckenstein* denkt an einen durch Änderung der Isoionie der Hautnervenendorgane verursachten Pruritus (Kaliumaustritt aus den Zellen). Jede Vasodilatation wirkt an sich durch Nervenreizung juckfördernd. Von einigen Forschern *(Sprafke, Lisi)* wird überhaupt der Hautkapillarreizung (vegetative Fasern?) eine entscheidende Rolle für die Entstehung des Juckreizes beigemessen.

Die grundlegenden Untersuchungen von *Shelley* und *Arthur* über den Juckmechanismus zeigten, daß sich knapp unter der epidermo-kutanen Grenze sog. Juckpunkte befinden, die einen aus amyelinischen Terminalfasern gebildeten Rezeptor darstellen. In der Regel sind es proteolytische Fermente, speziell Endopeptidasen (aus Infiltraten und Mikroorganismen stammende Leukoproteasen, Plasmin des Blutes, Kathepsin aus der Epidermis), die als adäquater Reiz wirken und nicht das Histamin, das übrigens immer sichtbare juckende Effloreszenzen hervorbringt *(Cormia u. Mitarb.)*, z. B. eine Quaddel.

Nebenbei soll erwähnt werden, daß nach *Monash* und *Woessner jr.* die pruritogene Wirkung der Mucuna pruriens wahrscheinlich nicht auf proteolytische Fermente zurückgeführt werden kann.

Bei manchen Hautkrankheiten, z. B. der N e u r o d e r m i t i s , ist die Juckempfindlichkeit deutlich erhöht. Japanische Autoren *(Okuno* und *Nakashima)* fanden ganz allgemein, daß die Fähigkeit der lokalen Nervenfasern in entzündeten Gebieten auf Juckreize zu reagieren, erhöht ist, was mit den eben erwähnten Beobachtungen in Einklang steht. Auch Schmerz wird durch Proteinasen hervorgerufen, dabei werden jedoch durch stärkere Reize tiefer gelegene Schmerzrezeptoren in Anspruch genommen *(Keele)*; diese Auffassung deckt sich nicht mehr ganz mit der früher erwähnten „Schwellentheorie".

Cormia u. Mitarb. stellen die Juckentstehung folgendermaßen dar: Gewebsverletzung → Kinase-Freisetzung → Profermente → proteolytische Fermente (Fibrinolysin) → Proteinabbau → Aktivierung von Vermittlersubstanzen → Jucken (und/oder Entzündung). Für die therapeutische Beeinflussung des Juckens ist wichtig, daß Salizylate und, noch stärker, Cortison das Fibrolysin blockieren *(Ungar)*.

Wir fassen das Jucken, besonders im Hinblick auf das mit ihm untrennbar verbundene Kitzelgefühl (s. vorne) und den schon erwähnten „juckenden Hauthof", zwar als physiologische Reaktion, keineswegs aber als physiologisches Symptom auf. Der Pruritus ist ein Krankheitszeichen, und dem Arzte obliegt es, das ihm zugrunde liegende pathische Geschehen herauszufinden.

Meeroff gibt eine Zusammenstellung von mehr als hundert Jucken auslösenden Faktoren. Pruritus ist nicht selten ein diagnostisches Leitsymptom. Dabei ist jedoch nicht zu vergessen, daß das Juckgefühl (wie übrigens auch das Kitzelgefühl) starken individuellen Schwankungen untersteht, die sich sowohl an Art und Stärke des Reizes als auch an der Intensität der Juckreaktion auswirken. Mit dieser Feststellung ist die Verbindung vom dermogenen zum rein psychogenen und zentral bedingten Juckgefühl hergestellt (s. b. *Borelli*), das wieder seinerseits zu dem bei einigen Geisteskrankheiten (z. B. halluzinatorischen Psychosen) vorhandenem Jucken hinüberleitet.

In seiner Entstehung nur wenig geklärt ist das von einigen beim Entkleiden empfundene Jucken. Der nur auf die kalte Jahreszeit beschränkte **Winterpruritus** (Pruritus hiemalis) von *Duhring* gehört u. E. in dieselbe Kategorie. Dieser ist von kurzer Dauer, besonders an der Haut der Extremitäten fühlbar und verschwindet spontan. Aber auch über einen Frühlingspruritus (Pruritus aestivalis) und Wärmepruritus wird berichtet. Wahrscheinlich ist hier auch das rasch vorübergehende Jucken nach einem kalten oder heißen Bad, Badepruritus, anzuführen.

Die Anzahl der **juckenden Dermatosen** ist sehr groß, bei einigen ist der Pruritus das Schlüsselsystem; hierher gehören

die Urtikaria, der Prurigo, der Strophulus, die Neurodermitis (die wir Pruridermatitis allergica chronica nennen), die Dermatitis *Duhring*, das vulgäre Ekzem, medikamentöse und andere allergische Exantheme, Hautmanifestationen bei manchen Hämatodermien und Retikulosen. Ganz besonders leiden wegen des unausstehlichen, gewöhnlich in Anfällen von verschiedener Dauer (einige Minuten bis stundenlang) und Stärke sich einstellendem Juckens Patienten mit generalisierter Neurodermitis und Prurigokranke. Der Pruritus kann wildes, **paroxystisches Kratzen** auslösen, das mit vollständiger Prostration des mit den Fingernägeln, scharfen Bürsten u. ä. arbeitenden Patienten endet. Auch bei sog. Säuglingsekzemen beobachtet man oft exzessives Jucken und Kratzen. Als Faustregel gilt, daß luische Exantheme nicht jucken; eine Ausnahme bildet das kleinpapulöse, lichenoide Exanthem (lichen syphiliticus). Nur nebenbei sollen die „unsichtbaren Dermatosen" von *Gougerot* erwähnt werden, die, wie z. B. ein Lichen ruber planus invisibilis, durch Hautjucken an dem latent erkrankten Gebiet angezeigt werden sollen (? Anm. d. Verf.). Etwas anderes ist der Pruritus als Vorläufer ihm nachfolgender Hautveränderungen, wie das z. B. beim Zoster der Fall ist. Manchmal juckt apigmentierte Haut, besonders wenn sie als Folgeerscheinung einer abgeheilten juckenden Hautveränderung entstanden ist (pruritus leucodermaticus).

Übertriebenes Waschen und Bürsten der Haut, das neben Schwund des physiologischen Fettüberzuges den Verlust des *Marchionini*schen Säuremantels und eine Verminderung der Alkaliresistenz *(Burckhardt)* zur Folge hat, verursacht einen durch entsprechende Maßnahmen leicht zu behebenden Pruritus.

Von den **generalisierten Pruritus** ist wohl der **senile** am häufigsten. Er ist — verschieden stark — fast kontinuierlich. Seine Ursache ist noch nicht bekannt. Mit dem physiologischen Altern der Haut, Cutis senilis, ist er keinesfalls zwangsläufig verbunden, da ja sonst jede Greisenhaut jucken müßte. Kratzeffekte sind trotz eines oft quälenden Zustandes relativ wenig vorhanden, noch auffallender ist jedoch die fehlende Neigung zur sekundären pyogenen Infektion. Wir führen dies auf die biologischen Eigenheiten der Altershaut zurück, die sich auch in dieser Hinsicht, und nicht nur anatomisch, von der voll funktionstüchtigen Erwachsenenhaut unterscheidet. Als Erklärung für die Entstehung des Altersjuckens erscheint uns die Annahme einer fakultativ sich entwickelnden, als Juckreiz wirkenden, also abwegigen, hormonalen Einstellung am plausibelsten. Eine ätiologisch ausgerichtete Therapie wird zwar dadurch nahegelegt, zufriedenstellende Resultate sind aber trotzdem relativ selten, da eine schematische Substitutionstherapie wahrscheinlich von einem zweckmäßigen Eingreifen in das gestörte Zusammenspiel der Inkrete weit entfernt sind. Auch bei Prostatahypertrophie kann allgemeines Jucken entstehen.

Generalisiertes Hautjucken tritt außerdem bei einer ganzen Reihe von extrakutanen Erkrankungen auf.

Häufig ist es beim **Diabetes mellitus,** stärker am Rumpf als an den Extremitäten und unabhängig von der Menge des Blutzuckers. Ob man dasselbe auch für die Gewebszuckermenge behaupten darf, erscheint uns noch nicht ganz sicher.

Bei **Gicht** wird das Jucken auf Harnsäurespeicherung zurückgeführt, bei **Nierenerkrankung** wird zu große N-Retention oder Vermehrung des Harnstoffes beschuldigt.

Allgemein bekannt ist, daß Leberkranke sehr oft durch Jucken belästigt werden, und Jucken besonders bei **Gelbsucht** ein unangenehmes Nebensymptom darstellt. Als verursachendes Moment werden gallensaure Salze angeführt, aber auch Pfortaderstauung. Es wir behauptet, daß es bei hämolytischem Ikterus kein Jucken gibt. Therapeutisch ist nach *Borelli* das als Leberschutzstoff wirkende Methionin bei Pruritus infolge Leberstörungen manchmal von Wert.

Magen-Darm-Störungen an sich einschließlich Magen- und Dünndarmgeschwüre kommen wohl selten als Jucken bedingend in Betracht, wohl aber darf die kausale Bindung zwischen **Parasiteninfektion** (Taenia, Askaris, Lamblia, Echinokokkus usw.) und Hautjucken nicht übersehen werden. Nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen kann erst eine dahingerichtete Untersuchung eine zweckmäßige Behandlung ermöglichen.

Bei **Kardiopathien** und ausgesprochenen vaskulären Erkrankungen kommt Jucken kaum vor, obwohl vereinzelte Angaben über Pruritus bei „essentieller" Hypertonie zu finden sind.

Akute **Infektionskrankheiten** sind von Jucken im allgemeinen verschont, von den chronischen soll die Malaria erwähnt werden, wo von den Patienten hie und da über Pruritus geklagt wird.

Bei Störungen von seiten des **Endokriniums** ist das Vorhandensein von Jucken keine Seltenheit. Bekannt ist es beim Hyperthyreoidismus (*Basedow*-Kranke, auch Basedowoide) und bei Störungen in der Produktion von Sexualhormonen, bei Frauen z. B. bei Fehlen von Follikelhormon. Der Pruritus kann in solchen Fällen sowohl generalisiert, als auch lokalisiert (s. u.) auftreten. Die Menopause ist manchmal Auftakt zu einem jahrelangen, das Leben der betreffenden Frauen erschwerenden Leiden im wahrsten Sinne des Wortes. Hier muß auch der Schwangerschaftspruritus angeführt werden, der zwar vielleicht in einzelnen Fällen wirklich durch die eine Gravidität eventuell begleitenden pathologischen Zustände (Nieren!) verursacht wird, unzweifelhaft aber — im übrigen glücklicherweise nur in seltenen Fällen — als rein endokrin bedingt aufgefaßt werden muß. Nach der Geburt verschwindet das Jucken ohne weitere Beihilfe, kann sich aber bei der nächsten Gravidität wieder einstellen; *Rostenberg* berichtet über die Geburt überdauerndes, resistentes Allgemeinjucken.

Bei Vorhandensein von **malignen Tumoren** wird dem eventuellen Vorhandensein von Jucken anscheinend zuwenig Aufmerksamkeit entgegengebracht. Wir denken dabei nicht so sehr an das Jucken bei schon feststehender Diagnose als an Fälle, wo es anscheinend ohne ersichtlichen Grund besteht und man sich zu rasch mit der Diagnose eines „idiopathischen" oder „nervösen" Pruritus zufriedengibt. Das Verantwortungsbewußtsein des Arztes wird gerade bei solchen Fällen seine Probe bestehen müssen. Dasselbe, was für das Jucken bei malignen Tumoren gilt, gilt für den Pruritus bei **Blutkrankheiten und Retikulosen,** wobei wir auch an das Granuloma fungoides und die Lymphogranulomatose denken. Auch hier kann dem Pruritus die Rolle des diagnostischen Leitsymptoms zukommen. In allen diesen Fällen kann die Überschwemmung des Blutes mit „giftigen" Zellzerfallsprodukten Jucken hervorrufen. Der prämonitorische Pruritus ist bei den erwähnten zwei Krankheitsgruppen ganz besonders wichtig.

Mangel an Vitamin A und C, B-Komplex, Nikotinsäure *(Ferreira-Marques)* wird mit bestehendem Jucken in Verbindung gebracht.

Jucken ist nicht nur bei Allergodermien vorhanden, sondern kann bei allen **Allergosen** auftreten. Es ist verständlich, daß gerade bei der allergischen Reaktion die Diskussion über die den Pruritus entfachende Reizsubstanz (Histamin, Azetylcholin, Proteasen) ein dankbares Feld findet.

Zu erwähnen ist der tabische Pruritus, der übrigens in eini-

gen anderen anatomisch verankerten **Krankheiten des zentralen Nervensystems** (z. B. Syringomyelie, Hirntumoren) sein Analogon findet.

Von außen an die Haut herangebrachtes Material („Juckpulver", Glaswollepartikel, Metallspäne, Steinstaub u. a.) kann die Ursache **professionell entstandenen Pruritus** sein. Natürlich ist derart hervorgerufenes Jucken häufig nur an gewisse Hautgebiete gebunden.

In noch größerem Ausmaße als der Alterspruritus der Prototyp für den Pruritus universalis seu generalisatus ist, ist es das ano-genitale bzw. **genitale und anale Jucken** für den lokalisierten Pruritus. Alle anderen örtlichen, nicht an Dermatosen gebundene Pruritus haben kaum praktische Bedeutung. Daß beim Fortkriechen von Insekten, Raupen, Larven, durch Berühren von Grashalmen u. dgl. ein rasch vorübergehendes Kitzel- oder Juckgefühl entsteht, ist verständlich. Das Jucken persistiert jedoch, wenn eine reaktive Hautentzündung aufgetreten ist.

Während bei der Frau in der überragenden Mehrzahl der Fälle der Pruritus vulvae das Primäre ist und sich der anale und perianale Pruritus, wenn überhaupt, erst später einstellt, ist beim Manne das anale Jucken bei weitem häufiger als das genitale, ganz abgesehen davon, daß beim Manne in der Regel das Jucken für immer nur auf den After beschränkt bleibt. Nur in einigen Fällen dehnt es sich auf das Perineum und auf das Genitale, genauer, auf die Haut des Hodensackes und fallweise auch auf das Glied aus. Ein weiteres Merkmal für das in den erwähnten Gebieten auftretende Jucken ist, daß sich sehr rasch entzündliche Hautveränderungen dazu gesellen, die mit der Bezeichnung Anal-, Perineal- und Skrotalekzem belegt werden, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob es sich dabei in der Mehrzahl der Fälle überhaupt um ein vulgäres Ekzem im Sinne eines hyperergisch-allergischen Geschehens handelt. Das Vorhandensein einer juckenden, feuchtexsudativen, entzündlichen Rötung der Haut bzw. der Semimukosa dieser Gebiete ist jedenfalls noch nicht Grund genug, ein Ekzem zu diagnostizieren.

Die Ursache für den **Skrotalpruritus**, der auch isoliert erscheinen kann und den man nur selten ohne die darauf folgenden entzündlichen Veränderungen, die sich bald in ekzematoiden, bald in neurodermatitisch lichenifizierten Veränderungen äußern, bleibt im Einzelfalle gewöhnlich verborgen (Diabetes?). Man behilft sich in der Regel damit, ihn als nervös (Pruritus nervosus, *Hachez*) aufzufassen, ohne damit an des Übels Kern gelangt zu sein. Es ist demnach nur eine symptomatische Behandlung der oft sehr resistenten Affektion möglich.

Das **Analjucken**, das den Pruritus perianalis et analis mit Übergreifen auf die in nächster Nähe liegenden Anteile des Rektums beinhaltet, kann einige Zeit ohne konsekutive Veränderungen bestehen. Nach geraumer Zeit jedoch erscheinen entzündliche Rötung, intertriginöses oder ekzematiformes Nässen, Rhagaden und Fissuren, Verdickung und Lichenifikation, sekundäre pyogene Infektion. Alle diese Erscheinungen präsentieren sich in bunt wechselnder Folge oder gleichzeitig, wobei ihre Intensität und Extensität großen Schwankungen unterliegt. Ebenso schwankt die Stärke des zugrunde liegenden Pruritus, der nur ganz selten einmal in vollstem Sinne des Wortes ein perpetuus ist, sich aber in einzelnen Fällen bis zur Unerträglichkeit steigern kann. Depigmentation der befallenen Gebiete kommt nach langem Bestehen der Affektion vor.

Ursachen für das Analjucken und seine Folgen gibt es viele. Das häufig gleichzeitige Vorkommen mit H ä m o r r h o i d e n läßt es berechtigt erscheinen, diese als kausalen Ausgangspunkt des Pruritus zu betrachten. Rektoskopisch — diese Untersuchung wird bei analem Pruritus von vielen als unumgänglich erachtet — findet *Zweig* bei Proktitis am Sphinkter graurote, leistenförmige „Reizpyramiden", die ihrerseits zum Jukken Beziehungen haben sollen. Prostatitis, Rektalkarzinome, lang dauernde diarrhoische Stühle oder Obstipation, Darmparasiten, besonders Oxyuren *(Touraine)*, bei Frauen über den Damm abfließender Fluor, Infektionen der Aftergegend mit Mikroorganismen (vielleicht Amöben, viel öfter Pilze [*Perrel* und *Shaw* geben die exorbitante Ziffer von 70% an]), intertriginöse Mazeration bei ungenügender Hygiene (*Marchionini* fand bei Mohammedanern, wahrscheinlich wegen der nach der Defäkation geübten Spülung mit Wasser keinen Analpruritus) und anderes mehr kann den Anstoß zur Entwicklung des Pruritus geben. An Päderastie ist zu denken. Eine echt allergisch ekzematöse Sensibilisierung ist u. E. im Vergleich zu den übrigen Ursachen selten (Suppositorien, Abführmittel, äußerlich applizierte Medikamente).

Der **Pruritus vulvae** kann sich nicht nur auf die After-, sondern auch auf die Leistengegend, den Mons pubis und die Innenseite der Oberschenkel ausbreiten. Alle Anteile der Vulva samt dem Introitus vaginae können betroffen sein. Das Manifestationsbild reicht, wie bei der Affektion des Skrotums und der Analgegend, von Erscheinungen akuter Entzündung bis zu chronischer Infiltration und Verdickung der Haut und Schleimhaut mit Wulstbildung, gewöhnlicher und tumoroider Lichenifikation (lichenificatio gigantea, *Brocq* und *Pautrier*). Seltener sind ödematös elephantiastische Veränderungen. Das gewöhnlich anfallsweise auftretende Jucken, das von den Befallenen als unwiderstehlich, qualvoll, brennend und äußerst peinvoll, das Leben verleidend geschildert wird, wird ebenso wie der Afterpruritus und das Jucken überhaupt, in der Wärme viel stärker empfunden als in der Kälte.

Befallen werden in der überwiegenden Mehrzahl ältere Frauen, vor oder in der Menopause. Mit dieser Feststellung sind wir auch schon bei der am häufigsten beschuldigten Ursache für das Vulvajucken angelangt; das sind hormonale, speziell ovarielle Störungen, sei es als Folge von Tumoren, wegen Hypofunktion, häufig in Verbindung mit der Menopause, manchmal vor dem Eintritt der Menses, aber auch sexuell erotisch bedingt (vgl. Witwenpruritus, *Andrews)*. Natürlich kann der Vulvapruritus auch noch durch anderes verursacht sein; mangelnde Hygiene, Fluor vaginalis verschiedenster Genese (Gonorrhoe, Trichomonas, Monilien, Würmer, Pessare, als allergische Reaktion, Symptom einer vulvar lokalisierten Dermatose, z. B. einer Kraurosis u. ä.) und anderes mehr. Der Diabetes verdient besondere Beachtung. Bei kleinen Mädchen ist in erster Linie an Oxyuren zu denken. Auch Onanie kommt hie und da in Frage.

Auch beim Vulvajucken bzw. den anschließenden chronisch entzündlichen Veränderungen sind leukodermatische Veränderungen nicht selten. Erwähnenswert ist, daß *Böttger* und *Dittmann* bei 82 Patientinnen mit Pruritus vulvae bei 8jähriger Beobachtung kein Karzinom fanden, während ein solches bei 78 Fällen von Kraurosis vulvae in 9% auftrat.

An dieser Stelle soll noch eine an eine bestimmte Lokalisation gebundene Affektion angeführt werden, die den Trägern — in der überwiegenden Anzahl sind es Frauen — große Qual bereitet. Es sind das die **„brennenden Füße"** („burning feet"). Dabei kann die Plantahaut etwas gespannt und gerötet sein, oft ist sie aber kaum verändert. Vornehmlich beim Gehen und solange der Fuß beschuht ist, aber auch nachts nach ermüdendem Gehen oder Stehen, besteht ein brennender Schmerz, der von den Betroffenen häufig vom Jucken unterschieden und

von manchen als tiefsitzend empfunden wird. Es handelt sich in der Regel um ein durch primär statische Abwegigkeiten bedingtes Symptom, wobei die subjektiven Beschwerden auch an der Haut empfunden werden. Damit soll jedoch nicht behauptet werden, daß es sich im Einzelfalle nicht auch um nur in die Haut projizierten brennenden Schmerz oder Jucken handelt. In der Regel besteht eine Fußsenkung, pedes plani oder transverso-plani (Spreizfuß). Kühle Umschläge und Fußbäder, Bürsten der Sohle trocken oder im Bad *(Richter)* bringen nur vorübergehende Linderung. Sohlenbrennen wird von manchen auch als klimakterische Erscheinung aufgefaßt.

Es ist nun leider so, daß wir bisher ein sicher wirkendes **Antipruriginosum** nicht besitzen. Eine noch immer unvollständige Aufzählung bringen die Arbeiten von *Borelli* (Hautarzt 1954 und in *Gottron* und *Schönfeld*, Bd. III/2) und von *Kogoj* (Hautarzt 1959 und in *Jadassohn*, Erg.-Bd. III). Das im folgenden Erwähnte ist eine kleine Auswahl, vorzüglich in den letzten Jahren, zur Anwendung gelangter Mittel und Verfahren.

Daß, wenn irgend möglich, vor allem das Grundübel beseitigt werden muß, ist selbstverständlich. In vielen Fällen (z. B. Dermatosen, Diabetes, Hepatopathien) ist das in größerem oder geringerem Ausmaß möglich, oft sind wir dazu nicht imstande (z. B. Retikulosen, *M. Hodgkin*, Altersjucken) und oft bleiben wir über den auslösenden Faktor im ungewissen.

Radikaler Klimawechsel (vgl. bei Neurodermitikern langdauernder Gebirgsaufenthalt, *Marchionini)*, kann nützlich sein. Bei Meereskuren sind Gebiete mit Reizklima zu meiden. Von diätetischen Maßnahmen allein sahen wir wenig Gutes, Koffein, Nikotin und starke alkoholische Getränke sind aber zu meiden. Auch ohne Psychoanalyse zu betreiben, ist bei den nervös alterierten Pruritikern ein beruhigendes Durchsprechen der Erkrankung von Nutzen.

Das altbewährte Kalzium wird immer wieder herangezogen. Wir benutzen hohe Dosen durch kurze Zeit; protrahierte Applikation kleiner Dosen fanden wir wertlos. Zentramin, eine Mg-Ca-Glykokollverbindung, das cortisonähnliche Wirkung hat, wird von vielen gelobt (*Heite, John* und *Grenz, Blaich* und *Gerlach* u. a.). Vom zentral wirkenden Brom *(Lebedew, Brett)* ist man in letzter Zeit etwas abgekommen. Dafür werden sog. Ganglienblocker gegeben: das Phenothiazinderivat Largactil (Chlorpromazin), täglich 100—200 mg per os, das ähnliche Trimeprasin (Teralen) 3—17 Tage, maximal 4mal täglich 1 Tablette à 25 mg; es wirkt neuroleptisch und antihistaminisch *(Trimigliozzi* und *Ciaula)*. *Schubert* empfiehlt als gut wirkend das Repeltin, auch einen Abkömmling des Phenothiazins; es wirkt neuroplegisch auf das ZNS, dämpfend auf das vegetative NS und stark antihistaminisch. Täglich können 2—3 Tabletten zu 0,25 mg unzerkaut gegeben werden. Kinder erhalten 1—2 mg/kg. Auch „Coctails" werden empfohlen, z. B. aus Chloropromazin, Atosil (Serpasilpräparat) und Phenobarbital *(Schnyder)* und Dauer- *(Laugier)* oder besser Dämmerschlaf. Weniger verwendet, aber empfohlen *(Degos, Trapl* und *Jirásek)* werden Injektionen von Novocain (1%, jeden zweiten Tag 5—10 ccm) bzw. Procain (1% täglich 1—2mal intravenös, 10—20 Tage). *Midana* und *Dogliotti* verwenden Curare (Tubocurarin).

Daß alle möglichen Antihistaminika gegeben werden, nimmt nicht wunder. Die Erfolge sind — außer bei urtikariellem Pruritus — häufig nicht überzeugend. Wie *Rothlin, Bigliardi, Lindemayr, Nasemann* u. a. sahen auch wir zufriedenstellende Erfolge mit Sandosten-Calcium (Kombination von Ca mit einem Antihistaminikum).

Versuche mit verschiedenen Vitaminen einschließlich Adenylsäure ergeben bei Allgemeinjucken nicht sehr ermutigende Erfolge.

Von hormonalen Präparaten werden bei Altersjucken immer wieder Androgene oder paradoxe Hormontherapie (Östrogene) ohne durchschlagenden Erfolg verwendet. Glukokortikoiden werden, wahrscheinlich fälschlich, direkte antipruritische Eigenschaften nachgesagt; sie wirken jedoch nur auf die das Jucken verursachenden Veränderungen *(Rothman)*. Bei einigen juckenden (z. B. Neurodermitis) Dermatosen kommt aus diesem Grunde dem Cortison und seinen Verwandten (Prednison, Prednisolon, Triamcinolon) größte Bedeutung zu. *Kelling* und *Holzmann* berichten, daß das Dexamethason, das die sechsfache Wirkung von Prednison entfaltet, antiinflammatorisch, antiexsudativ, antiproliferativ und auch außerordentlich stark antipruritisch wirkt. Es wird durch 2—3 Wochen verabfolgt, in der ersten Woche 3 mg pro die, später erfolgt Reduktion der Tagesdosis, je 0,5 mg alle 3 Tage.

Auf Grund der supponierten Gefäßbeteiligung beim Pruritus wurden sowohl Vasodilatatoren und Vasokonstriktoren, angefangen von Adrenalin, Secale, Ergotamin bis zum Colchicin verabreicht. Das letztere, das sehr toxisch ist und cortisonähnliche Wirkung hat, wird von *Mugler, Mantz* und *Margraff* in Dosen von 1—3 mg täglich oder jeden zweiten Tag intravenös injiziert. Von gefäßerweiternden Mitteln werden Azetylcholin und verschiedene Rauwolfia serpentina-Präparate gepriesen *(Cottini, Rein* und *Goodman, Grupper* u. a.).

Grassi empfiehlt außer Novocain, Imido, Antihistaminika, Hydrocortison auch Meprobamat, das *Sokoloff* bei anogenitalem Pruritus in Dosen von 400 mg täglich verabreicht. *Tanimura* hat mit Priscol (Benzylimidoazolin) subkutan oder intravenös bei verschiedenen juckenden Dermatosen in über der Hälfte der Fälle Erfolg, auch wenn Antihistaminika versagt haben. Von *Robinson u. Mitarb.* wird Atarax (Chlorhydrat des Hydroxyzin) gelobt. *Montilli* und *Pisani* geben intramuskulär Hirudex, 15%, 10 Injektionen jeden zweiten Tag. *Charpy* führte das Cardiazol (zweimal wöchentlich 0,2 ccm intramuskulär, 2—8 Inj.), *Epstein* das Theophyllin (0,5 g langsam intravenös [Achtung bei Herzkranken!]) in die Pruritustherapie ein. Wir *(Schwarzwald)* verwendeten Injektionen von Schlangengift. Bei allen diesen und vielen anderen Mitteln stehen Erfolgen Mißerfolge gegenüber.

Dasselbe gilt für die Strahlentherapie, z. B. die Methode von *Gouin*, bei der die Nervenendigungen in der Haut selbst bestrahlt werden (70 kV, 1—4 mm Al, 80—200 r pro dosi auf die Lumbalgegend, interskapulär, in den großen Gelenksbeugen). Mit wiederholter Höhensonnenbestrahlung des ganzen Körpers sahen wir in einigen Fällen recht gute Erfolge.

Antipruritische Mittel zur **Lokalbehandlung** gibt es außerordentlich viele; auch dabei spricht ein Teil der Fälle gut, ein Teil weniger gut oder gar nicht an.

Erwähnt sollen werden von den älteren Mitteln Phenol, Teere, Anästhesin, Panthesin, Calmitol (ein Gemisch von Mentholkampfer, Hyoscin und Scopolamin, *J. Jadassohn)*, von den neueren Pruritol (Kombination von Tumenolammonium, Campher, Menthol usw.), das chlorophyllhaltige Ochrosil *(Schindler)*, Eurax (Crotonyl-N-Ethyl-O-Toluidin), mit dem auch wir relativ gute Erfolge hatten, Hädensa, das mehrfach sehr gelobte *(Lynch* und *Ockuly, Robba* u. a.) amerikanische Quotan, das in Italien Pruralgin heißt, ein Isochinolinderivat in Form einer 0,5% Salbe, und natürlich Antihistamin- und Hydrocortisonsalben, für deren Wirksamkeit dasselbe gilt wie für peroral und parenteral applizierte Antihistaminika bzw. Kortikoide. Zuzugeben ist, daß durch die Möglichkeit zwischen

den erwähnten und anderen antipruritischen in loco morbi zu applizierenden Medikamenten wählen und wechseln zu können, die symptomatische Beeinflussung des Juckreizes doch viel aussichtsreicher geworden ist als vordem. Trotzdem soll, besonders bei gleichzeitigem Vorhandensein akuter entzündlicher Hautveränderungen auf die ganz einfachen Methoden, z. B. die halbstündlich zu wiederholenden, sehr nassen Borwasserumschläge, nicht vergessen werden. Gut bewährt hat sich uns Rp. Calcii heptagluconici 3,0—5,0, Acidi borici 20,0, Glycerini 10,0, Aq. destill. ad 1000,0.

Das gilt auch für den Therapiebeginn bei Pruritus ani und Pruritus vulvae, wo nach ungefähr ein bis zwei Wochen die Lokalbehandlung mit einem der oben erwähnten Mittel fortgesetzt wird. Für die Afterreinigung wird nicht Toilettepapier, sondern Öl und Leinenstücke verwendet.

Bei hartnäckigem Pruritus genitalis und analis wurde auch versucht, durch lokale Injektionen die betroffenen Nerven auszuschalten. Am häufigsten werden dazu Novocain und seine Verwandten und Alkohol verwendet. Die technischen Vorschriften sind genau einzuhalten. Öfter wird lokale Röntgenbehandlung empfohlen. In Betracht kommen nur weiche Strahlen (Dermopan). Beim Pruritus vulvae ist die Behandlung mit ovariellen Hormonen gang und gäbe. Neben guten Erfolgen ist auch mit Versagern zu rechnen. Dasselbe gilt für die lokale Applikation von follikulinhaltigen Salben. Erwähnenswert ist, daß *Berić,* nach *Korting* mit Recht, den Pruritus vulvae in Gegenden, wo Pellagra herrscht, als pellagröses Monosymptom auffaßt und dadurch seine Erfolge mit Nikotinsäure erklärt.

Von Chirurgen und Gynäkologen wurden für jeder Therapie widerstehendes After- und noch eher Vulvajucken teilweise sehr radikale, blutige Behandlungsmethoden empfohlen, die dahin zielen, die sensiblen Nervenbahnen zu unterbrechen bzw. die juckenden Haut- und Schleimhautanteile zu entfernen. Heute wird man sich zu solchen Maßnahmen wohl nicht mehr entschließen müssen, da es durch geeignete Maßnahmen gelingen muß, das Jucken, wenn nicht zu unterdrücken, so doch für den Kranken erträglich zu gestalten.

Schrifttum: Arthur, R. P. a. Shelley, W. B.: The nature of itching in dermatitic skin. Ann. int. Med., 49 (1958), S. 900—908. — Berić, B.: Zapažanja o terapiskom efektu nikotinske kiseline u liječenjn porwutusa vulre. Med. Pregl., 9 (1956), S. 393 bis 396. — Bertaccini: Atti Soc. ital. Derm. Sif. 42 Congr. Bari, 26.—29. 6. (1958). Minerva derm. 33, suppl. No. 1, parte I (1958). — Böttger, H. u. Dittmann, E.: Pruritus, Kraurosis vulvae und Vulvarkarzinom. Geburtsh. Frauenheilk., 17 (1957), S. 1097 bis 1199; Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 101 (1958), S. 157. — Cormia, F. E., Dougherty, J. W. a. Unrau, Sh. A.: Proteolytic activity in dermatoses: preliminary observations in inflammation and pruritus. J. invest. Derm., 28 (1957), S. 425—433. — Degos, R.: Dermatologie. Édit. médicales. Flammarion. Paris (1953). — Fleckenstein, A.: Die periphere Schmerzauslösung usw. Steinkopf. Frankfurt a. M. 1950. Cit. G. Rost, Praktikum der alllergischen Krankheiten. Barth, Leipzig (1958). — Grassi, A.: Terapia del pruritomalattia. Pruriti sine materia e prurigo. Minerva med. (1957), S. 3994—3998. — Keele, C. A.: Chemical Canserof Pain and Itch. Proc. Roy. Soc. Med., 50 (1957), S. 477—484. — Kelling, H. W. u. Holzmann, H.: Klinisch-dermatologische Erfahrungen mit Dexamethason. Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 28 (1960), S. 59—64. — Korting, G. W.: s. Ref. Berić, Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 99 (1957/58), S. 232. — Lisi, F.: Il Prurito. Riv. biol. (1938). Cit. Bertaccini. — Monash, S. u. Woessner jr., J. F.: Pruritus and proteolytic enzymes. Arch. Derm. Syph. (Chicago), 78 (158), S. 214—217. — Okuno, J. a. Nakashima, H.: Studies on itching. Korume med. J., 5 (1959), S. 186—189; Ref. Excerpta med. (Amst.), Sect. XIII. 4, Nr. 1. — Rajka, Korany u. Gazony: cit. van Steenbergen, Reactions cutanées II. Dermatologica, 114 (1957), S. 326. — Richter: Therapie bei hefttigem Brennen der Füße. Med. Welt, 1934, Nr. 49. Cit. G. Hohmann, Fuß und Bein. 5. Aufl. Bergmann, München (1951). — Robba, G.: In tema di terapia sintomatica del prurito. Minerva derm. (1959), S. 745—748. — Schubert, E. G.: Erfahrungen mit dem oralen Antipruriginosum Repeltin. Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 28 (1960), S. 25—26. — Shelley, W. B. a. Arthur, R. P.: The Neurohistology and Neurophysiology of the Itch Sensation in Man. A. M. A. Arch. Derm., 76 (1957), S. 296—323. — Tanimura, Y.: Effects of benzyl-imidazoline (priscol) on pruritus. Acta dermat. (Kyoto), 52 (1957), S. 23; Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 102 (1959), S. 169. — Trapl, J. a. Jirásek, L.: Intravenous novocaine in pruritis dermatoses. Acta derm.-venereol. (Stockh.), 30 (1950), S. 133—136. — Trimigliozzi, G. u. Lomuto, G.: Terapia del prurito. Atti Soc. ital. Derm. Sif. 42. Congr. Bari, 26.—29. 6. (1959). Minerva derm. 33, Suppl. No. 1, parte I (1958). — Trimigliozzi, G. u. Ciaula, V.: Rilievi clinici sull'azione antipruriginosa di un nuova derivato della fenotiazina. Minerva derm. (1959), S. 712—715. — Ungar: cit. Cormia et. al.

Die hier nicht angeführte Literatur s. Kogoj: Die Therapie der Urticaria, Hautarzt (1959), S. 145—147 u. in J. Jadassohn, Handbuch d. Haut- u. Geschl.-Kr., Ergänzungsbd. III.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Fr. Kogoj, Dermatološka klinika, Zagreb, Šalata, Jugoslavija.

DK 616 - 009.613.7 - 079.4

Prophylaxe der Urolithiasis auf Grund neuester Forschungen

von M. KLIKA

Zusammenfassung: A) Die anorganischen und organischen Harnsteine.
B) Die Grundsubstanzen der Harnsteine.
C) Die chemische Zusammensetzung und die Funktion der Matrix.
D) Der Entstehungsort und die Bedeutung der Mukoproteide (Matrix).
E) Eine kurze Übersicht der neuen Erkenntnisse.
F) Der Mechanismus der Steinbildung.
G) Die Grundsätze der modernen Harnsteinprophylaxe.
H) Die Prophylaxe der organischen Steine:
I. Urat- und II. Zystinsteine.
CH) Die Prophylaxe der anorganischen Harnsteine:
I. die sich auf Grund einer symptomatischen Hyperkalziurie bilden,
II. der Kalziumoxalatsteine,
III. der Kalziumphosphatsteine und
IV. der Tripelphosphatsteine.
J) Die prädisponierenden Momente, die die Steinbildung unterstützen.

Summary:
A) Inorganic and organic uroliths.
B) The basic substances of uroliths.
C) The chemical composition and the function of the matrix.
D) The place of origin and the significance of mucoproteids (matrix).
E) A short survey on recent discoveries.
F) The mechanism of stone formation.
G) The principles of modern urolith prophylaxis.
H) The prophylaxis of organic stones:
I. Urate stones and II. Cystine stones.
CH) The prophylaxis of inorganic uroliths:
I. Those which form due to a symptomatic hyper-calciurea.
II. Calcium oxalate stones.
III. Calcium phosphate stones and
IV. Tripelphosphate stones.
J) The predisposing elements supporting stone formation.

Résumé: A) Les calculs urinaires inorganiques et organiques.
B) Les substances fondamentales des calculs urinaires.
C) La composition chimique et la fonction de la matrice.
D) Le lieu de formation et l'importance des mucoprotéides (matrice).
E) Un bref aperçu des nouveaux enseignements.
F) Le mécanisme de la lithiase.
G) Les principes de la prophylaxie moderne des calculs urinaires.
H) La prophylaxie des calculs organiques:
I. Calculs d'urate et II. calculs de cystine.
CH) La prophylaxie des calculs urinaires inorganiques:
I. se formant sous l'effet d'une hypercalcinurie symptomatique,
II. des calculs d'oxalate de calcium,
III. des calculs de phosphate de calcium,
IV. des calculs de phosphate triple.
J) Les éléments de prédisposition favorisant la lithiase.

Die Voraussetzung einer wirksamen Prophylaxe der Urolithiasis ist die Kenntnis der Ursachen der Harnsteinbildung. Unsere bisherige Steinprophylaxe lehnte sich an Theorien an, die inzwischen durch die neuesten Forschungen stark erschüttert oder als ungültig erkannt worden sind. Ich halte es daher für angezeigt, den Inhalt meines in d. Wschr. 1956 erschienenen Artikels „Prophylaxe der Urolithiasis" zu revidieren und die Leser mit moderneren Ansichten über die Steinbildung und ihre Prophylaxe bekannt zu machen.

A. Die anorganischen und organischen Harnsteine

Man unterscheidet nach ihrer chemischen Zusammensetzung zwei Gruppen von Harnsteinen: die anorganischen und die organischen Steine.

I. Zu den anorganischen Steinen gehören die folgenden Steinarten:

1. Die aus Kalziumoxalaten zusammengesetzten Steine, die das Monokalziumoxalat (Whewellit) oder Bikalziumoxalat (Wedellit) enthalten.
2. Die Kalziumphosphatsteine enthalten folgende Phosphatsalze:
   a) das primäre Monokalziumphosphat (Apatit) oder
   b) das sekundäre Dikalziumphosphat (Brushit) oder
   c) das tertiäre Trikalziumphosphat (Whitlockit).
3. Die Magnesiumammoniumphosphatsteine (Tripelphosphat, Struvit).

Beim Entstehen der anorganischen Steine spielen die Hauptrolle ihre Kationen. Bei den Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatsteinen sind es die Kalziumkationen, bei den Tripelphosphatsteinen die Magnesiumkationen.

Die Art des sich bildenden Steines wird durch die im Harn anwesenden Anionen beeinflußt, und zwar nach dem pH des Harns: bei pH 6 kann sich ein Kalziumoxalatstein, bei pH 7 ein Kalziumphosphatstein und bei pH 7,5 ein Tripelphosphatstein bilden.

II. Zu den organischen Steinen, die sich bei pH 5,5 bilden, gehören:

1. Steine, die aus reiner Harnsäure bestehen,
2. Steine, die aus Salzen der Harnsäure (Uraten) gebildet werden und die entweder das sauere Mononatriumurat oder das sauere Monoammoniumurat enthalten.
3. Zystinsteine.
4. Xanthinsteine, die sehr selten vorkommen und praktisch bedeutungslos sind.

Für die Entstehung der organischen Steine sind nur der Konzentrationsgrad der Salze im Harn und die Harnreaktion (PH) entscheidend.

B. Die Grundsubstanzen der Harnsteine

Jeder Stein setzt sich aus zwei Substanzen zusammen:

1. Gewisse kolloidale Stoffe bilden das Gerüst (Matrix) eines jeden Steines.
2. Die verschiedenen Kristalloide bilden die Hauptmasse der Steine.

Es wurde gefunden, daß das Steingerüst (Matrix) der anorganischen Steine eine vollkommen andere chemische Zusammensetzung hat als die Matrix der organischen Steine. Daraus läßt sich schließen, daß sich auch die Entstehungsart der anorganischen Steine von der der organischen Steine unterscheidet.

C. Die chemische Zusammensetzung und die Funktion der Matrix

sind zwar noch nicht ganz genau bekannt, doch schon das wenige, was wir von ihnen wissen, hat eine große Bedeutung für die Erklärung der Ursachen und des Mechanismus der Steinbildung.

I. Das Gerüst (Matrix) der anorganischen Steine setzt sich aus pathologischen Mukoproteiden zusammen, die Mukopolysaccharide enthalten. Von der Matrix der organischen Steine unterscheidet sie sich

1. durch einen höheren Gehalt von Nitrogen, Hexosamin und Hexosen, und

2. dadurch, daß sie gewisse Kationen (Ca, Mg) an sich ziehen (Abb. 1, I—III) und fixieren und mit ihnen einen unlöslichen Komplex bilden kann. Die im Harn anwesenden Anionen diffundieren in diesen Komplex (Abb. 1, III—IV), und es bilden sich Kristalle, deren Art sich nach dem pH des Harns richtet, in dem sich diese Vorgänge abspielen (Abs. A, I, 3). Bei der Bildung anorganischer Steine spielt also die primäre Rolle die

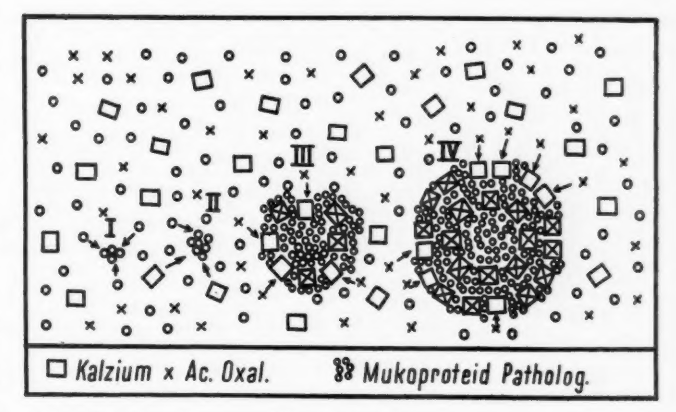


Abb. 1: Die Bildung eines anorganischen Oxalatsteines.

I. Kleinste Kolloidkörperchen, die aus den pathologischen Mukoproteiden bestehen (Mizellen), verbinden sich in größere kugelförmige Kolloidkörper,
II. die Kalziumkationen anziehen.
III. Die Kationen sammeln sich an der Oberfläche des aus Mukoproteiden bestehenden Kernes (Matrix) an und bilden mit den Anionen Kalziumoxalatkristalle.
IV. An diese Oxalatschicht setzt sich eine weitere Mukoproteidschicht an, an die weitere Kalziumkationen fixiert werden. Und diese bilden mit den Anionen eine weitere, konzentrische Oxalatschicht aus.

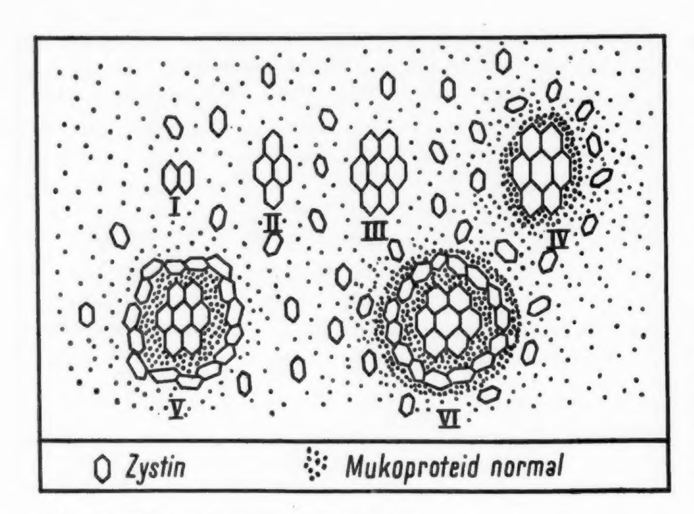


Abb. 2: Die Bildung eines organischen Zystinsteines.

I. Aus dem mit Zystin übersättigten Harn fallen Zystinkristalle aus und verbinden sich miteinander.

II. Es schließen sich ihnen weitere Zystinkristalle ev. in Kolloidform an,

III. so daß endlich größere Kristallisationszentren (Kerne) entstehen.

IV. An ihrer Oberfläche setzen sich die normalen Mukoproteide an.

V. Diese kolloidale Mukoproteidschicht wird von weiteren Zystinkristallen durchsetzt, die dann eine konzentrische Schicht bilden.

VI. An dieser Schicht entsteht eine weitere konzentrische Mukoproteidschicht.

Matrix mit ihrer spezifischen Eigenschaft, die Kationen an sich zu binden und dadurch das Ausfallen der Kristalloide hervorzurufen, die sich dann sekundär an der Matrix ansammeln.

II. D i e M a t r i x d e r o r g a n i s c h e n S t e i n e wird nicht von pathologischen, sondern von normalen Mukoproteiden gebildet. Sie entbehren der Fähigkeit, Kationen an sich zu binden und eine Kristallisation hervorzurufen, und sie enthalten viel weniger Nitrogen, Hexosamin und Hexosen als die Matrix der anorganischen Steine. Deshalb gestaltet sich die Bildung der organischen Steine ganz anders als die Bildung anorganischer Steine. Die primäre Rolle spielen bei Entstehung der organischen Steine die Kristalloide, mit denen der Harn stark übersättigt ist (Abb. 2, I—III) und die deshalb aus dem Harn in Kristallform ausfallen. Sie nehmen oft eine kolloidale Form an, wodurch größere Kristallisationszentren (Kerne) gebildet werden. An diesen setzen sich sekundär die normalen Mukoproteide an und an diese wieder Kristalloide, so daß konzentrische Kristalloid- und Mukoproteid-Schichten entstehen (Abb. 2, IV—VI).

D. Der Entstehungsort und die Bedeutung der Mukoproteide

I. D i e n o r m a l e n M u k o p r o t e i d e werden von den Epithelien der Nierenkanälchen produziert und in den Harn ausgeschieden.

1. Die Behauptung, daß diese normalen Harnkolloide durch die normalen Wände der Glomerulargefäße durchfiltriert werden, zeigte sich als unhaltbar. Denn durch die normalen Gefäßwände können nur kleinere Moleküle hindurchgehen, die höchstens ein Molekulargewicht von 55 000 haben, wie z. B. das *Bence-Jones*sche Eiweiß. Aber die Moleküle der meisten Kolloide haben ein Molekulargewicht über 60 000, so daß sie eine normale unversehrte Gefäßwand der Glomeruli nicht passieren können.

2. Nach den noch vor kurzer Zeit gültigen Anschauungen sollten die sogenannten lyophilen H a r n s c h u t z k o l l o i d e das Ausfallen der Kristalloide aus einem übersättigten Harn verhüten. Diese mühselig ausgearbeitete und anscheinend unerschütterliche Theorie ist durch die neuesten Forschungen unhaltbar geworden, denn es wurde festgestellt:

a) daß es in einem Harn, aus dem alle Schutzkolloide entfernt worden sind, zu keiner Sedimentation kommt,

b) daß durch Zugabe dieser Schutzkolloide zum Harn die Löslichkeit der im Harn enthaltenen Harnsalze nicht erhöht wird und

c) daß im Harn Harnsteinkranker 3—13mal höhere Kolloidmengen gefunden werden als im Harn gesunder Menschen.

3. Dagegen hat man — wenigstens für die anorganischen Steine — nachgewiesen, daß gewisse, im Harn anwesende h y d r o t r o p e S t o f f e die Löslichkeit anorganischer Salze im Harn steigern und ihr Ausfallen aus der übersättigten Lösung verhindern können. So z. B. wird die Löslichkeit des Kalziumoxalates durch Magnesium bis 20mal erhöht. Die Zitronensäure bindet fest die Kalkkationen, und die Lösbarkeit der Phosphate soll durch Glukuronsäure und gewisse Aminosäuren (Glycin, Alanin) bedeutend gesteigert werden. Aspirin, das den Glukuronsäuregehalt im Harn erhöht, soll daher das Ausfallen der Phosphate verringern. Es sind aber keine hydrotropen Stoffe bekannt, welche die Löslichkeit der Harnsäure, der Urate und des Zystins im Harn steigern könnten.

II. D i e p a t h o l o g i s c h e n M u k o p r o t e i d e, die das Gerüst der anorganischen Steine bilden, werden von den pathologisch veränderten Tubularepithelien der Nieren produziert.

1. H o r m o n e, w e l c h e s i c h b e i m H y p e r p a r a t h y r e o i d i s m u s b i l d e n, können auf das Tubularepithel so einwirken, daß das Epithel anfängt, statt normaler, pathologische Mukoproteide zu liefern.

2. E i n e u n g e n ü g e n d e D u r c h b l u t u n g d e r N i e r e n m a r k s c h i c h t kann zur Schädigung der Funktion des Tubularepithels führen. Solche Durchblutungsstörungen kommen bei chronischen Reizungen des Nervensystems (Sympathikus) vor, oder sie sind die Folge einer chronischen, interstitiellen Nephritis oder Pyelonephritis, oder sie werden durch Toxine bei einer Infektion hervorgerufen. Dabei kommt es zur Erhöhung des Kalziumgehaltes im Harn (Hyperkalziurie) und zur Senkung der Zitratmenge im Harn (Hypozitrurie).

E. Übersicht der neuen Erkenntnisse

I. Die Tubuli (tubulären Epithelien) der gesunden Nieren produzieren kolloidale Mukoproteide, die jeder „Schutzkraft" entbehren und die als Matrix das Gerüst der Urat- und Zystinsteine bilden. Dieses Gerüst entsteht sekundär dadurch, daß sich die Mukoproteide an zusammengeklebten Kristallen ansammeln, die aus dem stark übersättigten Harn ausgefallen sind. An diesen Kristallschichten setzen sich weitere normale Mukoproteide an, so daß konzentrisch abwechselnd kristallinische und kolloidale Schichten entstehen (Abb. 2).

II. Infolge hormonaler Einflüsse bei einem Hyperparathyreoidismus oder infolge einer ungenügenden Durchblutung der Nierenmarkschicht fangen die tubulären Epithelien an, pathologische Mukoproteide auszuscheiden. Sie bilden anfangs winzige kolloidale Körperchen (Mizellen), die sich miteinander zu größeren kolloidalen Kugeln (Abb. 1) verbinden und die Ca- und Mg-Kationen an sich ziehen und fixieren. Die im Harn anwesenden Anionen schließen sich den Kationen an, wodurch Kristalle entstehen, deren Art durch das pH des Harns bestimmt wird. So bilden sich sekundär an der primären, aktiv mitwirkenden Matrix anorganische Kalziumoxalat-, Kalziumphosphat- oder Tripelphosphatsteine.

F. Der Mechanismus der Steinbildung

Nach *Haase* ist für die Formation und das Wachstum der Steine die sogenannte E n t w i c k l u n g s t r i a s charakteristisch: I. Kolloidkörperchen, II. Sphärolith und III. Mikrolith.

I. Die kolloidalen, aus dem Tubularepithel stammenden Mukoproteide und die ev. kolloidierten Kristalloide bilden die kleinsten, mikroskopisch noch sichtbaren Kolloidkügelchen (Mizellen), die zu größeren, schon gut sichtbaren Kolloidkörperchen zusammenfließen.

II. Diese Kolloidkügelchen verkleben untereinander zu größeren Körperchen, an denen schon eine radiäre Streifung sichtbar wird — ein für die Sphärolithen charakteristisches Merkmal.

III. An der Oberfläche der Sphärolithen setzen sich weitere Schichten Kolloidkörperchen an, in die Kristalle eindringen und sich mit ihnen verbinden. So entstehen die konzentrischen, abwechselnd helleren und dunkleren Schichten von Mukoproteiden und Kristallen, die für das Mikrolith charakteristisch sind.

Aber eine erhöhte Produktion von Kolloidkörperchen — wie man sie bei manchen Nierenerkrankungen beobachten kann — braucht nicht zur Sphärolithen- und Mikrolithenbildung zu führen. Die Kolloidkörperchen können mit dem Harn aus den Nieren herausgeschwemmt werden. Erst wenn gleichzeitig jene Umstände eintreten, welche das Ausfallen der Kristalle unterstützen (Veränderung des pH, ein Überschuß der Kristalloide), können sich die Sphäro- und Mikrolithen bilden.

Die organischen Steine bilden sich hauptsächlich während der Nacht, wenn das pH des Harns zu sinken pflegt und die Harnazidität steigt.

G. Die Grundsätze der modernen Harnsteinprophylaxe

Es ist selbstverständlich, daß man den neuen, durch Experimente und klinische Beobachtungen bestätigten Erkenntnissen die Prophylaxe der Urolithiasis anpassen muß.

I. Da es zwei Gruppen von Harnsteinen gibt — die anorganischen und die organischen Steine —, die sich voneinander nicht nur chemisch, sondern auch formal-genetisch unterscheiden, muß man zuerst feststellen, um was für einen Stein es sich im gegebenen Falle handelt.

II. Zur Bestimmung der chemischen Beschaffenheit des vorhandenen Steines stehen uns die folgenden Untersuchungsmethoden zur Verfügung:

1. Ein entweder spontan entleerter oder durch Operation gewonnener Stein kann chemisch untersucht werden.
2. Wenn kein Stein uns zur Verfügung steht, so kann man aus der Art der im Harnsediment gefundenen Kristalle auf die Qualität des Steines schließen.
3. Aus der Intensität des Schattens, welchen ein Stein im nativen Röntgenogramm gibt, kann man — wenigstens annähernd — beurteilen, ob es sich um einen organischen oder anorganischen Stein handelt.

a) Die organischen Urat- und Zystinsteine sind kontrastlos, da sie kein Kalzium enthalten, und geben entweder keinen oder nur einen schwer sichtbaren Schatten auf der Röntgenaufnahme. Nur wenn man spezielle Untersuchungsmethoden benützt (Urographie, Pyelographie, Pneumopyelographie), gelingt es manchmal, auch solche nicht kontrastgebenden Steine im Röntgenfilm sichtbar zu machen.

b) Von den anorganischen Steinen geben die Oxalatsteine — da sie viel Kalk enthalten — stärkere Schatten als die weniger Kalzium enthaltenden Kalziumphosphatsteine. Die leichten Tripelphosphatsteine, die kein Kalzium enthalten, werden gewöhnlich nicht sichtbar.

c) Wenn ein unsichtbarer Stein in den Harnwegen liegt, so muß man versuchen festzustellen, ob es sich um einen Urat- oder Zystinstein handelt. Wenn man im Harnsediment weder Harnsäurekristalle noch die typischen sechskantigen Zystinkristalle findet, soll man die von *E. Meyer* empfohlene Reaktion auf Zystin ausführen.

Zu 5 ml Harns gibt man einige Tropfen konzentrierten Ammoniaks. Dann gießt man 2 ml einer frisch vorbereiteten 5%-Lösung von Natrium cyanatum dazu und schüttelt den Harn durch. Nach 5—10 Minuten tropft man eine frisch vorbereitete 5%-Nitroprussidnatriumlösung dazu. Eine tief purpurrote Färbung des Harns spricht für die Anwesenheit von Zystin im Harn (manchmal auch für Azeton!).

H. Die Prophylaxe der organischen Harnsteine

Die organischen Steine bilden sich in einem mit Kristalloiden übersättigten Harn, aus dem Kristalle ausfallen, wobei die normalen Harnmukoproteide die einzelnen Kristalle miteinander verkleben und an ihrer Oberfläche durch konzentrische Schichten das Gerüst der Steine herstellen (Abb. 2).

Zu einer Übersättigung des Harns mit diesen Salzen und zum Ausfallen derselben aus dem Harn kommt es

1. bei einer Diathese, die durch eine Uraturie resp. Zystinurie gekennzeichnet wird,
2. bei einer übermäßigen Zufuhr von Nahrungsmitteln, die jene Stoffe enthalten, aus denen sich Uratsteine (Purine) oder Zystinsteine (Eiweiß) bilden,
3. beim Absinken des Harn-pH, dessen sauere Reaktion das Ausfallen der Urate und der Zystinkristalle unterstützt,
4. bei einer ungenügenden Wasserzufuhr.

Es ist also überflüssig, bei den organischen Steinen Medikamente zu verschreiben, die die Durchblutung der Nieren steigern sollen, die die Kalziummenge im Harn verringern und die Löslichkeit der Urate steigern sollten (Urotropin, Piperazin, Lithium).

I. Die Prophylaxe der Uratsteine

1. Die uratische Diathese ist als solche unheilbar, weil die Umstände und Bedingungen, unter welchen sie entsteht, noch nicht bekannt sind. Oft erscheint sie als eine hereditäre und familiäre Disposition.

2. Eine antiuratische Diät (Taf. VIII, U) hat zum Zweck, die Zufuhr von Purin- und eiweißreichen Speisen zu verhüten, aus denen sich Harnsäure und Urate bilden.

a) Es werden purinhaltige Speisen absolut verboten (Taf. VI).

b) In leichteren Fällen kann man beschränkte Mengen von Fleisch, Fischen und Hülsenfrüchten erlauben (100 g 2—3mal wöchentl.).

3. Eine optimale, alkalische Harnreaktion (pH 7,0—7,2), bei der sich Urate auflösen, muß ständig erhalten werden.

a) Speisen, die die Harnazidität steigern (Taf. II), sind zu verbieten oder wenigstens zu beschränken.

b) Die Zufuhr von alkalisierenden Speisen (Taf. I) soll erhöht werden.

c) Das Trinken von 1—3 l alkalischer Mineralwässer ist zu empfehlen.

d) Wenn alle diese diätetischen Maßnahmen sich als unzureichend erweisen, dann sind folgende alkalisierende Medikamente vorzuschreiben:

Rp. Magnesii citrici Natrii citrici Kalii citrici ää. 50,0 S. 3mal täglich 1 Teelöffel auf 1 Glas Wasser nach dem Essen zu nehmen.	Rp. Magnesii borocitrici Natrii citrici Natrii bicarbonici ää. 50,0 S. 2mal täglich 1 Teelöffel in 1 Glas Wasser während des Essens zu nehmen.

4. Die zweckmäßigste und wirksamste Prophylaxe stellt eine dauernde Zufuhr von 2—3 l neutraler oder alkalisierender Getränke dar. Schwaches Bier, Brunnen- oder Sodawasser, alkalische Mineralwässer oder Säuerlinge, mit Milch oder Zitronen- oder Obstsäften ge-

Tafel VIII

Nahrungsmittel	Eigenschaft	U	Z	O	P	Nahrungsmittel	Eigenschaft	U	Z	O	P
Aal	AV, S	○	○	—	—	Mandeln	K, A	—	—	○	○
Alkal. Wasser	A	—	—	○	○	Margarine		—	—	—	—
Apfel	O, A	—	—	○	○	Mayonnaise	K, S	○	○	○	—
Aprikosen	A, O, AV	—	—	○	○	Mehlspeisen	E, S	—	○	—	—
Bananen	A	—	—	○	○	Melonen	A	—	—	×	○
Bier		—	—	—	—	Milch	E, K, A, AV	—	○	○	○
Birnen	O, A	—	—	○	○	Milchsuppe	E, K	—	○	—	—
Blumenkohl	K, S	—	—	○	○	Milz	P, E	○	○	—	—
Blutwurst	P, E	○	○	—	—	Mohrrüben	K, A	—	—	○	○
Bohnen	P, E, K	○	○	○	○	Nüsse	E, K, S	○	○	○	—
Brombeeren	O, A	—	—	○	○	Obstsäfte	A	—	—	—	○
Butter		—	—	—	—	Öl		—	—	—	—
Destillate		—	—	—	—	Orangen	A	—	—	—	○
Eier	E, K, AV	○	○	○	—	Paprika	O	—	—	○	—
Erbsen	P, E	○	○	—	—	Petersilie	K, AV	—	—	○	—
Erdbeeren	O, A	—	—	○	○	Pfirsiche	O, A	—	—	○	○
Essig		—	—	—	—	Preißelbeeren	O, A	—	—	○	○
Feigen	K, A	—	—	○	○	Reis	S	○	○	—	—
Fette		—	—	—	—	Rettich	O	—	—	○	—
Fische	P, E, S	×	○	—	—	Rhabarber	O	—	—	○	—
Fischtran	AV	—	—	—	—	Rosinen	A	—	—	—	○
Fleisch	P, E, S	×	○	—	—	Rote Rüben	O, K, A, AV	—	—	○	○
Gänseblut	P, E	○	○	—	—	Rotwein		—	—	—	—
Gartenkohl	K, A	—	—	○	○	Säuerlinge		—	—	—	—
Geflügel	P, E	×	○	—	—	Selchwaren	P, E, S	×	○	—	—
Graupen, Grieß	E	—	○	—	—	Sellerie	O, A	—	—	○	○
Gurken		—	—	—	—	Senf		—	—	—	—
Haferflocken	S	○	○	—	—	Schinken	P, E	×	○	—	—
Hagebuttentee		—	—	—	—	Schlagsahne	K, AV	—	—	○	○
Heidelbeeren	O, A	—	—	○	○	Schwämme	P, S	○	○	—	—
Himbeeren	O, A	—	—	○	○	Schwarzbrot	E, S	○	○	—	—
Hirn	P, E	○	○	—	—	Schwarzer Tee		—	—	○	—
Honig		—	—	—	—	Sodawasser		—	—	—	—
Johannisbeeren	O, A	—	—	○	○	Soja	P, K	○	—	○	○
Schokolade	S	○	—	○	—	Spargel	O	—	—	○	—
Kaffee	P	×	—	—	—	Speck	S	×	○	—	—
Kakao	K, S	○	○	○	—	Spinat	O, P, A, AV	○	—	○	○
Kamillentee		—	—	—	—	Stachelbeeren	O, A	—	—	○	○
Kartoffeln		—	—	—	—	Teigwaren	S	—	—	—	—
Käse	E, K, S, AV	—	○	○	—	Thymus (Bries)	P, E	○	○	—	—
Kaviar	E, K	○	○	○	○	Tomaten	O, AV	—	—	○	—
Kirschen	O, A, AV	—	—	○	○	Trauben	A	—	—	—	○
Knoblauch		—	—	—	—	Weißbrot	E, S	—	○	—	—
Kompotte		—	—	○	—	Weißwein	O	—	—	○	○
Krabben	E	○	○	—	—	Wildbret	P, E	○	○	—	—
Kraut	A	—	—	—	○	Zitronen	A	—	—	—	○
Leber (Wurst, Pasteten)	P, E, AV	○	○	—	—	Zwetschgen	O, S, AV	○	○	○	—
Linsen	P, E, K	○	○	○	○	Zwiebel	K	—	—	○	—
Lunge	P, E	○	○	—	—	Zucker		—	—	—	—
Mais	S	—	○	—	—						

Erklärungen der Zeichen:

A = alkalisiert
AV = enthält A-Vitamin
E = enthält Eiweiß
K = enthält Kalzium
O = enthält Oxalate
P = enthält Purine
S = säuert an

O = Oxalatstein
P = Phosphatstein
U = Uratstein
Z = Zystinstein

Erlaubt: —
Verboten: O
Erlaubt in kleinen Mengen: ×

mischt, schwacher schwarzer Tee, Hagenbutten- oder Kamillentee. Die verschiedenen Spezies urologicae et diureticae sind zwar wirksam, jedoch werden sie auf längere Zeit vom Magen schlecht vertragen.

a) Durch ausgiebiges Trinken wird der Harn diluiert, und die Urate lösen sich besser auf als bei der Diathese, so auch in Zeiten, in denen die Uratausscheidung erhöht ist (beim Fieber, bei Pneumonie, Leukämie und bei Lebererkrankungen).

b) Durch eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr müssen die Wasserverluste, die durch starkes Schwitzen, Erbrechen oder durch Durchfälle entstehen, ersetzt werden.

c) Viel Trinken beschleunigt das Ausschwemmen der Kristalloide, so daß sie sich in den Harnwegen nicht ansammeln und zu massiven Konkrementen zusammenkleben können.

d) Die Getränke sollen abwechselnd genommen werden, damit sie sich dem Kranken nicht verekeln, und zwar mehrmals täglich in kleineren Mengen, jedoch immer soviel, daß das spezifische Gewicht des Harns sich dauernd zwischen 1010—1015 hält.

e) Da die organischen Steine sich hauptsächlich während der Nacht bilden (Abs. F. 4), sollen die Uratiker auch nachts (gegen 2 Uhr) wenigstens 1/4 l eines ev. mit Milch gemischten alkalischen Mineralwassers zu sich nehmen, um ein Absinken des pH zu verhüten.

5. Die Lebensweise der Uratiker muß unbedingt geregelt werden:

a) Der Uratiker soll sich viel bewegen (Touristik), körperliche Arbeit verrichten, vernünftig Sport treiben und sich vor langem Sitzen und Liegen hüten.

b) Er soll einer langdauernden Durchkältung (in ungeheizten Räumen, Kellern, in kaltem Wasser) nicht ausgesetzt werden.

c) Aber auch das Gegenteil — ein Verweilen in überheizten Räumen (Küchen, Bäckereien, Heizungen, Operationssälen), an der Sonne, übertriebene Sportleistungen, prolongierte heiße Bäder und Moor- oder Schlammbäder — schadet den Uratikern. Denn die durch übermäßiges Schwitzen verursachten Wasserverluste — wenn sie nicht durch genügendes Trinken kompensiert werden — führen zu einer Übersäuerung des Harns und einer Überfüllung desselben mit Kristalloiden.

II. Die Prophylaxe der Zystinsteine

Die Zystinsteine entstehen bei einer Zystinurie, die durch eine angeborene und hereditäre Unfähigkeit der Nierenkanälchen, das Zystin zu reabsorbieren, verursacht wird. Das Zystin im Harn kann man entweder mikroskopisch oder mittels der Meyerschen Reaktion (Abs. G, II, 3c) nachweisen.

1. Eine Zystinurie als solche ist unheilbar.

2. Die Diät darf absolut kein Eiweiß enthalten, weil es eben das Eiweiß ist, aus dem — über Methionin — das Zystin gebildet wird. Die eiweißfreie Diät (Taf. VIII, Z) kann ein Kranker höchstens ein Jahr ohne Unterbrechung einhalten, weil solche Diät eintönig und wenig schmackhaft ist und weil sie nach längerer Zeit, besonders bei Kindern, zu einer Gewichtsabnahme, Asthenie und Anämie führen kann.

3. Das pH des Harns darf niemals unter 7,5 sinken, und die Harnalkalität muß ständig mit Nitrazinpapierstreifchen kontrolliert werden.

a) Eine alkalisierende Diät (Taf. I.), aus der jedoch Milch und Käse wegen ihres hohen Eiweißgehaltes auszuschließen sind.

b) Alkalische Mineralwässer 1—2 l täglich.

c) Alkalisierende Medikamente (Abs. H, I, 3d).

d) In der Nacht, wenn das pH unter 7,5 zu sinken pflegt, soll ein Zystinuriker wenigstens 1/4 l Wasser trinken, in dem 1 Löffel eines der alkalisierenden Medikamente gelöst ist.

e) Eine Überalkalisierung des Harns, die sich durch eine milchige Trübung des frischgelassenen Harns verrät, soll vermieden werden, weil es sonst in einem überalkalisierten Harn zur Bildung von Apatit- oder Struvitsteinen kommen könnte.

4. Das spezifische Gewicht des Harns muß dauernd unter 1005 gehalten werden. Nur durch eine ständige Zufuhr von 3 l neutralen oder besser alkalisierenden Getränken (außer Milch!) kann dies erreicht werden. Dies ist gleichzeitig die wirksamste Maßnahme gegen eine Zystinsteinbildung.

5. Die in der Tafel VIII, Z, angeführte strenge Diät kann in leichteren Fällen etwas gelockert werden: man kann dann 2mal wöchentlich je 60 g Fleisch oder Fisch und höchstens 30 g Brot täglich erlauben.

Ch. Die Prophylaxe der anorganischen Steine

1. Die primäre Ursache der Bildung anorganischer Steine ist eine unzureichende Durchblutung des Nierenmarkes (Abs. D II).

2. Die Folge dieser Durchblutungsstörungen ist eine Funktionsstörung des tubulären Nierenepithels, die sich folgendermaßen äußert:

a) Die tubulären Epithelien fangen an, pathologische Mukoproteide auszuscheiden, aus denen sich das Steingerüst (Matrix) bildet (Abb. 1). Diese pathologische Matrix besitzt eine spezifische Fähigkeit, die im Harn anwesenden Kationen (Ca, Mg) an sich zu reißen und zu fixieren.

b) Die weitere Folge dieser Störung der Tubularepithelien ist eine verminderte Ausscheidung von Zitraten, wodurch das an Zitrate gebundene Kalzium frei wird. Die freien Kalziumkationen werden dann leichter an die Matrix angezogen und fixiert.

c) Bei schwereren Tubulusschädigungen, die besonders bei Niereninfektionen vorkommen, werden in den Harn größere Kalziummengen ausgeschieden, so daß der Harn mit Kalzium übersättigt wird (Hyperkalziurie).

d) Durch Störungen des tubulären Epithels wird die Reabsorption des Phosphors in ihm herabgesetzt, wodurch das pH des Harns steigt und die stark alkalische Harnreaktion das Ausfallen der Phosphate begünstigt.

Durch diese Tatsachen sind uns die Richtlinien gegeben, nach denen sich die Prophylaxe der anorganischen Steine gestalten soll. Außer einigen, für alle Arten der anorganischen Steine gültigen Maßnahmen muß man für die einzelnen Steinarten noch andere, spezifische, der Entstehung und der chemischen Zusammensetzung der Steine entsprechende, prophylaktische Maßnahmen treffen. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Miloš Klika, Prag 12, Nad Petruskou 4.

DK 616.63 - 003.7 - 084

Aus den Med. Kliniken (Chefarzt: Dr. med. *H. Geoffroy)* und aus der Abt. für Elektro-Radiologie (Chefarzt: Dr. med. *A. Slomic*) des Zentralkrankenhauses Hôpital Mohammed V in Meknès, Marokko)

Über die „Vergiftungsepidemie" von 1959 in Meknès, Marokko

(Massenvergiftungen durch Kresylphosphate)

von H. GEOFFROY, P. PASCAL und A. SLOMIC

Zusammenfassung: Absicht der Verfasser war, im beschränkten Rahmen dieser Arbeit eine Übersicht über die durch die Beobachtung von einigen Hundert Patienten anläßlich der marokkanischen toxischen Massenepidemie durch Trikresylphosphat im Jahre 1959 gewonnenen wichtigsten Erfahrungen zu bringen (10 000 Fälle, zweitgrößte Weltepidemie).

Klinisch äußerte sich in der Mehrzahl der Fälle die Erkrankung in Form einer schlaffen Quadriparese durch Befall des peripheren Neurons, wobei die distalen Muskeln der Gliedmaßen betroffen wurden. In 20% der Fälle wurden jedoch objektive durch Untersuchung der Intensitäts-Dauer-Kurven gesicherte Empfindungsstörungen festgestellt, die gewöhnlich von distaler Topographie, mitunter jedoch ausgedehnter und auch in kurzer Zeit rückläufig waren.

Biologisch wurde beobachtet: Ein flüchtiger und frühzeitiger Anstieg des Magnesium-Blutspiegels und insbesondere eine signifikante Abnahme der plasmatischen und globulären Cholinesterasen.

Elektrisch erbringen die motorischen Intensitäts-Dauer-Kurven den Beweis des Befalls des peripheren Neurons, wie er beispielsweise bei der traumatischen Durchtrennung eines peripheren Nerven beobachtet wurde. Andererseits ist ein Anstieg des mittleren Abschnitts der derzeitigen Kurve des erhöhten Magnesium-Blutspiegels festzustellen.

Der Krankheitsverlauf bewegt sich in den ersten Monaten in Richtung Rückgang der schlaffen motorischen Störungen, jedoch Auftreten von Zeichen, die den Befall des zentralen Neurons offenbaren: Hyperreflexie, Patellar- und Fußklonus und mitunter Babinski-Phänomen. Dieser Befall kann bei den von vornherein hypertonischen Formen sehr frühzeitig klinisch objektiviert werden.

In therapeutischer Hinsicht sind die Erfahrungen noch unzureichend, um die Nervenschutzwirkung der in großem Maßstab durchgeführten Vitamintherapie B_1 und B_{12} zu beurteilen. Pilocarpin (0,01—0,02 g subkutan pro die) hat sich bei sehr frühzeitig behandelten Fällen glänzend bewährt, und zwar durch einen noch unbekannten physio-pathologischen Mechanismus, doch ist das klinische Geschehen unbestreitbar und könnte zu interessanten Untersuchungen über die Pharmakologie dieses Alkaloids anregen.

Summary: The authors intended to present a survey—within the restricted scope of this paper—on the observation of several hundred patients during the toxic mass epidemics through Tri-Cresylphosphate in 1959 in Marocco and on the most significant experiences gained (10,000 cases, second largest world epidemic).

In the majority of cases the disease was clinically manifested by a limp quadriparesis caused by affection of the peripheric neuron involving the distal muscles of the extremities. In 20% of the cases, however, objective disturbances of sensibility could be established—confirmed by investigation of the intensity-continuity-curves—usually with distal topography, but sometimes also more extensive and shortly afterwards recurrent.

Biologically the following observations were made: a transient and early increase of the magnesia blood-level and especially a significant decrease of plasmatic and globular cholinesterases.

The motoric intensity-continuity-curves demonstrate electrically the affection of the peripheric neuron, as observed for instance during traumatic severance of a peripheric nerve. On the other hand, an increase of the middle segment of the present curve of increased magnesia blood-level was found.

During the first months the disease develops towards recurrence of the limp motoric disturbances, but soon symptoms occur which manifest affection of the central neuron: hyperreflexes, clonus of patella and feet and now and then Babinski's phenomenon. In cases which are a priori hypertonic, this affection can be clinically determined at a very early stage.

As regards therapy experiences are still insufficient to evaluate the effect on nerve-protection of the extensive vitamin B_1 and B_{12} therapy. Philocarpine (0,01—0,02 g subc. pro die) has been extremely successful, if administered very early, through its still unknown physiopathological mechanism, but the clinical development is indisputable and could lead to interesting investigations of the pharmacology of this alcaloide.

Résumé: Nous avons voulu, dans le cadre restrictif de cet article, condenser les enseignements majeurs que nous ont apportés l'observation de plusieurs centaines de malades lors de la toxiépidémie massive marocaine d'intoxication au Tri-Crésyl-Phosphate de 1959 (10.000 cas, 2 ème épidémie mondiale en importance).

Sur le plan clinique, dans la majorité des cas, l'affection s'est présentée sous forme d'une quadriparésie flasque, par atteinte du neurone périphérique, et frappant les muscles distaux des membres. Cependant dans 20% des cas nous avons noté des troubles sensitifs objectifs, confirmés par l'étude des courbes Intensité Durée sensitives, de topographie habituellement distale mais parfois plus étendus et régressifs à court terme.

Biologiquement ont été notées: une augmentation fugace et précoce de la magnésémie, et surtout une baisse significative des cholinestérases plasmatiques et globulaires.

Electriquement les courbes Intensité Durée motrices attestent de l'atteinte du neurone périphérique telle que celle observée par exemple lors de la section traumatique d'un nerf périphérique. Notons, par ailleurs, une élévation du segment moyen de la courbe contemporaine de l'hypermagnésémie.

L'évolution de la maladie, dans les premiers mois, se fait vers la régression des troubles moteurs flasques avec l'apparition de signes trahissant l'atteinte du neurone central: hyperréflectivité, clonus patellaire et du pied et parfois signe de Babinski. Cette atteinte peut s'objectiver cliniquement, de façon très précoce, dans les formes hypertoniques d'emblée.

Sur le plan thérapeutique, notre expérience est encore insuffisante pour apprécier l'effet neuro-protecteur de la vitaminothérapie B_1 et B_{12} entreprise à grande echelle. La Pilocarpine (1 à 2 cgr. sous-cutané / 24 heures) nous a donné, dans les cas très précocement traités une action spectaculaire. Ce, par un mécanisme physiopathologique que nous ignorons, mais le fait clinique est incontestable et pourrait ouvrir d'intéressantes études sur la pharmacologie de cet alcaloïde.

Im Laufe des Monats September 1959 wurde Marokko von einer schrecklichen Lebensmittel-Vergiftung befallen, die bei mehr als 10 000 Personen Lähmungen verursachte. Die folgenden Zeilen sollen ein getreues Bild der Krankheitserscheinungen zeichnen, die durch den verhängnisvollen Genuß von Speiseöl verursacht wurden, das in verbrecherischer Weise verunreinigt worden war.

Die Kresylphosphate haben bereits eine böse toxikologische

Vergangenheit. Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden mehrere Länder von derartigen „Epidemien" betroffen. Ein Rückblick auf diese früheren Ereignisse empfiehlt sich vor dem Eintreten auf eine Untersuchung der marokkanischen Vergiftungskatastrophe:

Am Anfang des Jahres 1930 — also noch zur Zeit der berühmt-berüchtigten Epoche der amerikanischen Prohibition — geschah es, daß die Vereinigten Staaten von Amerika (in erster Reihe der mittlere Westen und der südliche Teil des Landes), ferner die Insel Jamaika, von einer schweren „Epidemie" heimgesucht wurden; innerhalb von wenigen Monaten wurden annähernd 20 000 Personen, hauptsächlich Erwachsene, von einer Paralyse mit peripher-distalem Typus befallen. (Diese Lähmungen erstreckten sich vor allem auf die unteren Gliedmaßen, während die Hände und Vorderarme nur seltener und minder schwer von der Krankheit erfaßt wurden.)

Die Krankheit trat zum ersten Male am Ende des Monats Februar in Erscheinung, und zwar von den letzten Tagen des Monats an, erreichte ihren Höhepunkt im Laufe des Monats März, um dann im Monat April abzunehmen und zu verschwinden. Man glaubte anfänglich, einer der Poliomyelitis nahe verwandten, infektiösen Viruskrankheit gegenüberzustehen.

Die von den verantwortlichen Gesundheitsbehörden — vor allem in den Staaten Ohio und Tennessee — veranlaßten Nachforschungen machten, nach langen gründlichen Untersuchungen den Genuß eines aus Ingwer hergestellten flüssigen Extraktes („I n g w e r - B i e r") für den Ausbruch der epidemischen Lähmungskrankheit verantwortlich.

Dieses Produkt, das von den amerikanischen Prohibitionsbehörden seit jeher als nicht trinkbar bezeichnet worden war, wurde von einzelnen Konsumenten in ganz enormen Mengen aufgekauft, so daß nach kurzer Zeit die Produktion mit der ständig steigenden Nachfrage nicht Schritt halten konnte. Dieser Umstand veranlaßte gewissenlose Schmuggler, das Ingwerprodukt durch andere Ölsubstanzen aromatischer Art zu ersetzen, um der Alkoholflüssigkeit einen entsprechenden Wohlgeschmack zu sichern. Unter diesen für solche Zwecke verwendeten Ölen gab es einige, die 0,5 bis 2% Trikresylphosphate enthielten. Von dieser Substanz war allgemein bekannt, daß sie schon seit langer Zeit in der Industrie verwendet wurde — und diese Substanz war der gesuchte, toxisch-lähmende Wirkstoff, der die Krankheit verschuldet hatte.

Die neue Krankheit wurde von den Forschern und Ärzten als „I n g w e r - P a r a l y s e" („Ginger paralysis") bezeichnet und in ihrem weiteren Verlauf von vielen Autoren *(Smith, Elvove* u. *Frazier* u. a.) eingehend studiert. Die genannten Forscher veröffentlichten die Resultate ihrer diesbezüglichen Forschungen zum ersten Male im Juli des Jahres 1930, in den „Public Health Reports".

Die Bekämpfung der neuen Krankheit forderte von den Amerikanern große Opfer, an Geld mehr als 60 Millionen Dollar.

Im selben Jahre (1930) wurde auch in Holland von einer gewaltigen, verheerend wirkenden Epidemie („Polyneuritis post abortum") heimgesucht.

Hier wurde das A p i o l, ein als Abortivmittel übrigens bereits in vielen anderen Ländern seit Jahren verwendetes Mittel, für den Ausbruch der Lähmungskrankheit verantwortlich gemacht.

Von diesem aus Petersilien-Samen hergestellten flüssigen Extrakt war auch bekannt, daß man damit — bei einer Verabreichung in toxischen Dosen — eine Leber-Nieren-Erkrankung verursachen konnte.

Die Nerven-Toxizität des Apiols war jedoch vorher unbekannt. In den folgenden Jahren 1931 und 1932 traten immer mehr Fälle von Lähmungen auf, die alle dem Apiol zugeschrieben werden konnten. — Anschließend an die diesbezüglichen holländischen Arbeiten (von *Ter Braak, van Italie, van Esveld),* beschäftigten sich auch andere Verfasser mit diesem Problem. So *Roger* in Frankreich, *Stanojevic* in Jugoslawien, *Reuter* in Kiel, *Gsell* in Zürich. Alle diese Autoren beschrieben analoge Fälle.

Die Ähnlichkeit zwischen diesen Apiol-Polyneuritiden und den auf die Konsumption von Ingwer zurückführenden Paralysen führte zu intensiven weiteren Forschungen, die schließlich ergaben, daß sich die toxischen Kresylphosphate auch in verschiedenen Apiol-Zubereitungen befanden *(van Italie, Wührer).*

Von dieser Zeit an wurde auch — angesichts der neuen Tatsachen — das Problem der Polyneuritiden, wie sie durch das bei der Behandlung von chronischen Pneumopathien verwendete K r e o s o t - P h o s p h a t verursacht wurden, neuerdings eingehend und in allen Einzelheiten studiert: Im Jahre 1934 waren der Forschung hundert derartige Fälle bekannt, seit der grundlegenden Dissertation von *Lorot* (Paris) im Jahre 1899 und der im Jahre 1903 erschienenen Abhandlung von *Loewenfeld.* — In den angeführten Arbeiten wurde schon damals der Nachweis erbracht, daß chemischer Kontakt von Phosphor-Anhydrid und Kreosot toxische Ester-Verbindungen entstehen lassen kann.

Doch gerade diese Intoxikationen waren es, die der Forschung den Weg zu sehr interessanten Arbeiten der experimentellen Physio-Pathologie eröffneten. Von diesen Arbeiten wird im Laufe der hier vorliegenden Abhandlung noch die Rede sein.

Im Jahre 1937 geschah es dann, daß sich dem Kresylphosphat neuerdings Gelegenheit bot — diesmal in Südafrika — seine verheerende Toxizität zu manifestieren:

Ein französisches Schiff landete eines Tages im Hafen von Durban — nachdem, ungefähr 20 Tage vor dem Eintreffen des Schiffes in Durban, viele Passagiere über Verdauungsstörungen geklagt hatten. Bei denselben Passagieren zeigten sich nun die ersten Anzeichen und Symptome von Polyneuritis. Gleichzeitig mit der Erkrankung der Schiffspassagiere wurden in der Stadt Durban selbst 41 Personen — auf gleiche Weise — von den Paralyseerscheinungen befallen. Die schier sofort einsetzenden gemeinsamen Anstrengungen und Untersuchungen von englischen, französischen und holländischen Toxikologen und Ärzten endeten damit, daß man die Entdeckung machte, daß ein in Durban verkauftes Speiseöl zu 0,4‰ Triorthokresylphosphate enthielt!

Im Verlauf des zweiten Weltkrieges konnten auch in Deutschland, in Frankreich und in der Schweiz zahlreiche Kresylphosphat-Vergiftungen festgestellt werden. Es waren dies Intoxikationen, die — zumindest zum großen Teil — dem Umstand zuzuschreiben waren, daß diese Kresyl-Substanzen in stets steigendem Maße in der Industrie Verwendung fanden: insbes. in Betrieben, wo Plastikmaterial oder Öle für Autos, für Flugzeuge und für Torpedos hergestellt wurden.

Teils erwies sich die Intoxikation als gelegentlicher Unfall von Fabrikarbeitern, die mit den toxischen Substanzen zu manipulieren hatten; teils geschah sie auf dem Wege der Nahrungsaufnahme, da — angesichts der großen Knappheit an den wichtigsten Lebensmitteln — immer öfters auch in der Küche allein für industrielle Zwecke bestimmtes Öl mißbräuchlich verwendet wurde.

In Frankreich waren es *Carrot* u. *Griffon* (1943), die 4 Fälle quadriplegischer Paralyse vorstellten. Es handelte sich um in Deutschland befindliche französische Kriegsgefangene, die im Dezember 1942 Kartoffeln verzehrt hatten, welche in einem eine Ester-Verbindung (Orthokresylphosphat) enthaltenden Öl gebacken worden waren.

Alajouanine und *Boudin* berichteten von 3 Fällen, die innerhalb einer Familie auftraten und dem Genuß eines verunreinigten, zur Herstellung von Salaten dienenden sog. Mandelöls zuzuschreiben waren. *Guillain* und *P. Mollaret* zeigten weiter 4 Fälle, die in einer Pariser Familie auftraten, entstanden nach Verzehr eines am „schwarzen Markt" gekauften, nicht für Ernährungszwecke bestimmten Öls. Des weiteren untersuchten dieselben Forscher 5 Fälle von fran-

zösischen Arbeitern, die in der Umgebung von Roskoff dadurch vergiftet waren, daß sie ein an ihrer Arbeitsstätte entwendetes, nur für industrielle Zwecke geeignetes Öl verzehrt hatten. Sie berichteten auch noch von 3 anderen Pat., die ein Öl für Ernährungszwecke verwendet hatten, das eigentlich zur Herstellung von Farbstoffen diente. — Auf Grund dieser Untersuchungen und Beobachtungen legten *Guillain* und *Mollaret* eine glänzende Studie von der ganz eigenartigen und besonderen klinischen Evolution dieser Krankheit vor.

Mit Rücksicht darauf, daß das Pyramiden-System auf eine manifeste Weise betroffen war, sprachen die Verf. in ihren Fällen von „Myelopolyneuritiden". Sie erinnerten — wie das vor ihnen bereits *Zeligs* getan hatte — an die Ähnlichkeit der Evolution mit dem Bild einer amyotrophischen Lateralsklerose.

Einer aus dieser Reihe von Pat. starb übrigens 1952 an einem Malignom des Digestivtraktes. — Analoge Tatsachen berichteten auch *Staehelin* in der Schweiz sowie in Deutschland *Creutzfeld, Hendner* u. *Braun.*

Zahlreiche Autoren, die viele Jahre hindurch nach den Folgen dieser toxischen Lähmungserscheinungen geforscht haben, beschrieben dann mit besonderer Genauigkeit das für diese Krankheit charakteristische **motorische Spätsyndrom** *(Krüger, Vogel, Bodechtel).*

In Deutschland und in England arbeiten die Physiologen schon seit mehreren Jahren mit viel Erfolg daran, die genaue toxikologische Wirkungsweise der Orthokresylphosphate zu bestimmen: den Ausgangspunkt in ihren Überlegungen und Untersuchungen bilden die bemerkenswerten Arbeiten von *D. Henschler* und von *Earl* u. *Thompson* (siehe unten).

*

Am 10. Sept. 1959 wurde in Meknès zu uns in das Zentralkrankenhaus „Mohammed V." ein 25j. Mann von kräftigrobustem Körperbau, von Beruf Bäckermeister, eingeliefert. Der Pat. hatte keinerlei Vorerkrankungen; seit 24 Std. klagte er über Krämpfe in den Waden. Am Morgen hatte er Schwierigkeiten beim Gehen; er konnte die Füße kaum vom Boden heben.

Dies war der erste Pat., der infolge der „toxischen Epidemie" in das Hospital gebracht wurde. — Zehn weitere Kranke mit denselben oder ganz ähnlichen Beschwerden meldeten sich am nächsten Tage zur Aufnahme.

Nach 10 Tagen war klar, daß mehrere hundert junge, erwachsene Menschen beiderlei Geschlechtes, arabische Muselmanen, die entweder in der Stadt Meknès selbst oder in ihrer unmittelbaren Umgebung wohnten, von einer fieberlosen, sensiblen und motorischen Lähmung des peripheren Typs befallen waren: alle Laboruntersuchungen, einschl. chemisch-histologisch-bakteriologische Untersuchungen des Liquors waren normal. Kein einziger Europäer, kein einziger Israelit war von der Krankheit betroffen, obwohl die verschiedenen Einwohnergruppen nicht immer voneinander getrennt, sondern dicht nebeneinander, ja untereinander vermengt, wohnen. Nur eine ganz bestimmte soziale Schicht der mohammedanischen Bevölkerung war in Mitleidenschaft gezogen, die zwar unter recht bescheidenen Umständen, aber nicht in Elend und Not lebende Klasse, kleine Handwerker und Angestellte.

Die sukzessiv auf infektiöse (Poliomyelitis, Polyradikuloneuritis, Polyneuritis viralis) und auf toxische Neuropathien (Blei- und Arsenvergiftungen) gerichtete Diagnostik enttäuschte, weil sich keine Übereinstimmung des klinischen Bildes mit den bei diesen Krankheiten gewohnten Symptomen zeigte.

Die Krankheit breitete sich aus: nach 2 Monaten, am 12. Nov. 1959, waren 9433 Marokkaner von ihr betroffen. Bereits eine Reihe von anderen Provinzen — in erster Reihe die von Rabat — war heimgesucht.

Vom 25. Sept. 1959 an wurde die Diagnose

einer Intoxikation durch Kresylphosphate

durch folgende Umstände und Beobachtungen gestützt: die von den verantwortlichen marokkanischen Gesundheitsbehörden mit bemerkenswerter Schnelligkeit durchgeführten Untersuchungen und Fahndungen ergaben, daß verschiedene, zu sehr billigen Preisen verkaufte Öle für den Ausbruch der verheerenden Epidemie verantwortlich sind. Solche Öle, für Flugzeugmotoren bestimmte industrielle „Schmierstoffe", hatten verantwortungslose Händler auf den Lebensmittelmarkt gebracht. Diese Produkte, die wahrscheinlich — in variierenden Mengen — mit Erdnußöl vermischt waren, enthielten 2 bis 3% Trikresylphosphate (Feststellung von Prof. *Domange,* Paris).

Klinische Befunde

Die Massenvergiftung erfaßte allein in Meknès und in der unmittelbaren Umgebung der Stadt mehr als 3500 Personen.

Unsere Studie muß also zusammenfassend sein und kann keine Einzelbeobachtungen bringen. Die Krankheit hatte einen zweifellos polymorphen Charakter: zwischen Paresen ganz leichter Natur (nur auf einige wenige Muskeln begrenzt) und den massiven Quadriplegien, waren alle Übergänge zu finden.

1. Die präparalytische, prodromale Phase:

Chronologisch teilt sich diese Phase von selbst in drei Perioden:

— Unmittelbar nach der Aufnahme der Toxika in den Körper traten bei einzelnen Pat. Erbrechen und Durchfall auf.

In einem Fall waren diese Störungen intensiv genug, um die Aufmerksamkeit der Familie auf einen Kuchen zu lenken, der mit dem schädlichen Öl zubereitet worden war. Die Reste des Kuchens bekam dann ein Hund, dessen Hinterpfoten — einige Tage später — lahm wurden.

Es muß noch bemerkt werden, daß diese vorzeitigen Verdauungsstörungen unbeständig und leichter Natur waren und stets nach kurzer Zeit (ca. 24 Std.) vergingen.

Dies ist ein Umstand, der nicht übereinstimmt mit den Beobachtungen von *Guillain* u. *Mollaret* (12 Fälle, von denen 9 Verdauungsstörungen zeigten), auch nicht übereinstimmt mit den Beobachtungen von *Delahousse u. Mitarb.* (22 Pat.: 22mal Verdauungsstörungen) und von *Carrot u. Mitarb.* (4 Fälle: 4mal Verdauungsstörungen). Verdauungsstörungen traten auch bei den 34 Schiffspassagieren von *Debré* u. *Bloc* wenig in Erscheinung und in den Fällen von *Karl Leonhard* wurden niemals Verdauungsstörungen festgestellt. Wenn man die Berichte der amerikanischen „Epidemie" im Jahre 1930 vergleicht, so erweckt es den Anschein, daß die vorzeitigen Verdauungsstörungen nur bei massiven Intoxikationen vorhanden waren.

— Nach der Aufnahme der Toxika in den Organismus folgt eine Periode, die man als „stille Inkubation" bezeichnen könnte. Dieses Stadium dauert 5 bis 20 Tage; möglicherweise lassen einzelne Mitglieder ein- und derselben Familie, obwohl alle dieselbe Nahrung gleichzeitig genossen hatten, schon nach 3 bis 4 Tagen Lähmungserscheinungen erkennen. Dies führt leicht irre, da an eine Infektionskrankheit mit kurzer Inkubationsfrist gedacht werden kann.

Wir erinnern hier an die Beobachtungen von *Smith* u. *Lillie,* die in ihren Fällen freie Intervalle von 1 bis 42 Tagen fanden (durchschnittlich 8 bis 14 Tage).

Am Ende der „stillen Inkubationsperiode" bemerkt man, den Bewegungsstörungen um 3 bis 4 Tage vorangehend, als Prodromalsymptome:

— Rhinorrhoe, Pharynx-, Larynx- und Bindehautkatarrh. Wiedererscheinen der Durchfälle. Geringe Temperatur-

Tabelle 1

Motilitätszustand im zweiten Monat der Krankheit (an Hand von 345 Pat.)

Aus der Tabelle ist das Vorherrschen der trunkulären Motilitätsausfälle gegenüber den radikulären Ausfällen zu erkennen

Muskel	%	Nerv
C 5		
Musc. scaleni (ant. et post.)	0%	
— serratus ant.	0%	N. thorac. longus
— supraspinatus	0%	N. suprascapularis
— subscapularis	0%	
— deltoideus	5%	N. axillaris
— biceps	10%	N. musculocutaneus
— brachialis	10%	N. musculocutaneus
C 6		
— scaleni	0%	
— serratus ant.	0%	N. thorac. longus
— subscapularis	0%	
— deltoideus	5%	N. axillaris
— pectoralis major	0%	
— biceps	10%	N. musculocutaneus
— brachialis	10%	N. musculocutaneus
— brachioradialis und supinator	15%	N. radialis
— extensor carpi radialis brevis et longus	20%	N. radialis
— abductor pollicis longus	60%	N. radialis
— opponens pollicis	95%	N. medianus
— flexor pollicis brevis	70%	N. medianus
C 7		
— scalenus post.	0%	
— pectorales	0%	
— latissimus dorsi	0%	
— coraco-brachialis	0%	N. musculocutaneus
— triceps	10%	N. radialis
— flexor sublimis digitorum manus	40%	N. medianus
— radialis	20%	N. radialis
— extensores	80%	N. radialis
— extensor carpi ulnaris	80%	N. radialis
C 8		
— pectorales	0%	
— latissimus dorsi	0%	
— triceps	10%	N. radialis
— flexores	40%	N. medianus
— flexor carpi ulnaris	80%	N. ulnaris
— abductor pollicis longus	60%	N. radialis
— interossei	95%	N. ulnaris
— flexor digiti quinti brevis	95%	N. ulnaris
— opponens digiti quinti	95%	N. ulnaris
— abductor digiti quinti	95%	N. ulnaris
L 2		
— psoas	5%	N. femoralis (zum Teil)
— cremaster	5%	
— abductores	15%	N. obturatorius
— sartorius	15%	N. femoralis
L 3		
— psoas	5%	N. femoralis (zum Teil)
— abductores	15%	N. obturatorius
— quadriceps	15%	N. femoralis
L 4		
— abductores	15%	N. obturatorius
— quadriceps	15%	N. femoralis
— glutaei	10%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf.
— tibialis anterior et posterior	95%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf.
— extensor digitorum pedis brevis	95%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf.
L 5		
— glutaei	10%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf. (für die ganze Gruppe)
Oberschenkel (Hinterseite)	30%	
— extensor digitorum pedis brevis	95%	
Unterschenkel (Innenseite)	80%	
S 1		
— glutaei	10%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf.
Oberschenkel (Hinterseite)	30%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf.
S 2		
— glutaeus maximus	20%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf. (für die ganze Gruppe)
Oberschenkel (Hinterseite)	30%	
— soleus	70%	
— flexores digitorum pedis	95%	
— plantares lat.	95%	
S 3		
— biceps	30%	N. ischiadicus und N. glutaeus inf. (für die ganze Gruppe)
— perinei	0%	

erhöhung (bis 38 Grad). Diese Prodromalsymptome können isoliert oder in Verbindung mit anderen Symptomen vorkommen; sie verschwinden oft mit Beginn der Lähmungen.

2. Das Initialstadium der neurologischen Störungen:

Diese Periode dauert etwa 3 Wochen.

a) Subjektive Empfindungsstörungen:

Parästhesien, Dysästhesien und Kausalgien beginnen gewöhnlich distal an den unteren Gliedmaßen.

Weitere Symptome: Intermittierende Krämpfe in den Waden, permanente und schmerzhafte Kontrakturen der Gesamtmuskulatur in den beiden unteren Gliedmaßen.

Diese fast ständig feststellbaren Empfindungsstörungen können sofort mit dem Beginn der Lähmungen verschwinden oder während der ersten 24 bis 48 Stunden noch weiterbestehen.

b) Motorische Störungen:

Innerhalb von 48 Std. erscheinen in den unteren Gliedmaßen eine Parese oder eine distale, bilaterale, symmetrische Totallähmung, welche die Muskeln des Fußes, die vorderen und äußeren Wadenmuskeln, und in geringerem Grade oft auch die hinteren Wadenmuskeln befällt. Das Aufrechtstehen fällt dem Pat. schwer und ist meist mit Rückwärtsfallen verbunden. Das zaghafte Gehen ohne entsprechende Stütze ist nur im Steppergang, in ganz kleinen Schritten, möglich und oft nur auf der Ferse. In einzelnen Fällen sind Aufrechtstehen und Gehen völlig unmöglich: die Oberschenkelmuskeln und die Gesäßmuskeln sind mitbetroffen (siehe Tab. 1).

In zwei Dritteln der Fälle sind auch die oberen Gliedmaßen von der Lähmung betroffen, aber weniger regelmäßig (manchmal gleichzeitig mit den unteren Extremitäten, manchmal mit einem Zeitunterschied von einigen Tagen).

Während die Lähmung im Fuße von der großen Zehe ausgeht, werden an der Hand zuerst der opponens des Daumens und des 5. Fingers sowie der Abductor brevis pollicis gelähmt. Die Lähmung kann sich darauf beschränken, oder auch die Musculi interossei und die lumbricales, die Extensoren (Fallhand mit Krallenstellung der Finger) und seltener die Flexoren erfassen. Nur ausnahmsweise wird eine Lähmung der übrigen Muskeln des Arms und des Vorderarms festgestellt (s. Tab. 1).

Zwei klinische Formen müssen hier voneinander getrennt werden:

— Eine brüske, pseudo-poliomyelitische Verlaufsform:

Wir wissen von einem Kranken, der sein Auto, das er eine Stunde früher in völlig normalem Zustande bestiegen hatte, allein nicht mehr verlassen konnte. — Ein anderer Pat. verließ um 10 Uhr vormittags, völlig gesund, sein Heim, um abends um 18 Uhr auf einer Tragbahre ins Hospital gebracht zu werden.

— Eine ganz spezielle, gleich anfangs hypertonische Form, mit permanenter Kontraktur:

Während der ersten Tage der Krankheit mit Schmerzen verbunden; später indolent, wobei das Gehen und Sitzen unmöglich wird. Diese Formen sind ansonsten von typischen distalen Lähmungen begleitet, Liquor normal. Prognose günstig (ziemlich schnelle Erholung).

c) Reflexstörungen:

Die Achilles-Sehnen-Reflexe fehlten fast in allen von uns untersuchten Fällen, zweimal wurde — im Laufe von 24 Stunden — eine gesteigerte Reflexerregbarkeit festgestellt, dieser Umstand ist von theoretischer Bedeutung. — Die Patellarreflexe waren variierend: teils fehlend, wenn der Quadrizeps von der

Lähmung betroffen ist; teils normal oder sehr lebhaft: man muß dabei die Schlaffheit der Waden und des Fußes berücksichtigen. In den oberen Gliedmaßen ist die Areflexie meist auf den Ulna-Pronator begrenzt.

Der Plantarreflex ist indifferent (Lähmungen des Musc. extensor hallucis longus).

d) Objektive Empfindungsstörungen:

Ihr Vorhandensein ist — klinisch beurteilt — vielleicht die wichtigste Eigentümlichkeit der Vergiftung; davon wird noch die Rede sein (s. unten, Diskussion).

Qualitativ beurteilt ist es in erster Linie die feine epikritische Hautoberflächensensibilität, die gestört erscheint: Verminderung oder völlige Anästhesie unterscheidbar nach Qualität, Grad und genauer Lokalisierung.

Während der ersten 6 Wochen der Krankheit bestehen diese Empfindungsstörungen weiter, mit der Tendenz zu einer progressiven Abschwächung.

Die Wärmeempfindlichkeit ist weniger häufig gestört; bei einigen unserer Pat. wurde eine derartige Thermanästhesie gefunden, daß bei ihnen (psychisch normalen, in vollem Bewußtsein befindlichen Personen) an bestimmten Körperstellen man eine in der Flamme rot glühend erhitzte Nadel einstechen konnte, ohne daß irgend eine Reaktion zu beobachten war, während an anderen Stellen des Körpers das Unterscheidungsvermögen zwischen der Kälte und Wärme (Versuch mit wassergefüllten Reagenzgläsern) absolut normal war.

Die tiefer liegenden Empfindungen (Stereognose, Topognose, Barästhesie) fanden wir niemals gestört.

Topographisch beurteilt sind diese Störungen in den ersten Tagen der Krankheit oft schwer zu systematisieren. Wenn auch in gewissen Fällen die Topographie polyneuritisch (pluri-trunkulär, distale Form) erschien, wobei der gestörte Empfindungsbereich sich mit der paralytischen Zone deckt, so läßt die Empfindungstopographie dennoch in sehr vielen Fällen eine Abweichung erkennen: Entweder sehr begrenzte sensible Lähmung (z.B. nur der Fußzehen), was durch keine Innervation erklärt wird (vielleicht vasomotorischer Faktor), oder sehr ausgedehnte Lähmung, die verschiedener Art sein kann:

— entweder den ganzen Körper betreffend, einschl. Trigeminus (mit vollständigem Fehlen der Hornhaut- und Bindehautreflexe);

— oder den ganzen Unterteil des Körpers, von D 12 abwärts;

— oder aber pluri-radikulär (in den oberen und unteren Gliedmaßen).

Evolutiv beurteilt verlaufen diese Empfindungsstörungen sehr charakteristisch: Sie sind regressiv; massiv in den ersten Tagen, entwickeln sie sich nach einer Woche zu einer im großen und ganzen radikulären Systematisierung, um nach 2 Wochen (80% der Fälle) zu verschwinden oder in den distalen Regionen zu bleiben (20% der Fälle).

Elektrische Untersuchungen (sensitive Chronaxie) bestätigen die Objektivität dieser Störungen.

e) Vasomotorische und trophische Störungen:

Auch wir konnten die von den meisten Autoren festgestellte große Häufigkeit und Intensität derartiger Störungen feststellen: distale Kälte, übermäßige Schweißabsonderung; oder das Gegenteil davon: Aufhören jeder Schweißbildung in ausgedehnten Körperregionen sowie Zyanose. Ferner induratives, blasses Ödem am Knöchel oder am Schienbein (Staphylokokken-Follikulitis befällt leicht diese geschädigten Gebiete — territoire aneurobio-trophique).

Die gegen Ende des ersten Monats der Krankheit auftretende Myatrophie verursacht eine Verbreiterung der interossealen Zwischenräume, die Daumen- und Kleinfingerballen werden platt und der Wadenumfang nimmt ab.

f) Sphinkterstörungen kamen nur ausnahmsweise vor, und zwar vermerkte man 2 Fälle von nächtlicher Pollakisurie, 1 Fall von Urinverhaltung bei einem Jugendlichen und 1 Fall von vorübergehender Urin- und Stuhl-Inkontinenz.

g) Die Untersuchung der Hirnnerven ergab lediglich 1mal eine Beeinträchtigung des VIII. rechts, vergesellschaftet mit einer Lähmung des XII. 30 Audiogramme, die während des 2. Krankheitsmonats bei Personen angefertigt wurden, die frei von vorausgehenden Gehörsaffekten waren, erwiesen sich als normal (Dr. *Boushira*). Die Psyche war nicht berührt, man konnte vielmehr sogar eine leichte Neigung zu paradoxer Euphorie beobachten. Meningeale Symptome fehlten ganz.

h) Allgemeine somatische Untersuchungen ergaben — abgesehen von leichten Temperaturerhöhungen in den ersten Tagen — nichts Anomales.

Es waren keinerlei Haut- oder Schleimhautzeichen, noch Hepatomegalie, Splenomegalie oder Adenomegalie zu beobachten. Das kardiovaskuläre System (Auskultation, Puls, Blutdruck und Elektrokardiogramm) war unauffällig.

Die klinische Differentialdiagnose

der Krankheit war demgemäß in den ersten Tagen der Intoxikation mit großen Schwierigkeiten verbunden:

— Die Argumente epidemiologischer Art sprachen für eine toxische Erkrankung: vor allem die Tatsache, daß nur die mohammedanische Bevölkerung befallen war, während z. B. die eng mit ihnen zusammenwohnenden Israeliten völlig verschont blieben. (Übrigens wurden ja innerhalb der arabischen Stadt nur bestimmte, eng umgrenzte Gebiete betroffen, während andere Stadtbezirke dicht daneben ausgespart waren.)

Diese Tatsachen wurden jedoch nicht gleich, sondern erst eine Woche nach dem Ausbruch der Krankheit bekannt.

Das Fehlen typischer Symptome (Haut-, Schleimhaut, Leber-, Nieren-, Blutbefunde) ermöglichte es, eine Blei- oder Arsenvergiftung von Anfang an auszuscheiden. Im Laufe von 40 Liquoruntersuchungen, die vom ersten Tag der Krankheit an, alle 10 Tage bis zum 60. Tage der Krankheit, von uns vorgenommen bzw. wiederholt wurden, zeigten sich in keinem Fall auch nur das leiseste Anzeichen für irgendeine Störung biologischer Art (Liquoreiweiß und -zucker und die Zytologie waren durchaus normal).

Das Blutbild war dem der Kontrollpersonen vergleichbar; die Blutzusammensetzung war auch sonst normal (Rest-N unterhalb 50 mg%) die Elektrophorese des Serums wies keine Variation auf Urinsedimente o. B.

Die negativen Liquor- und Blutbefunde ließen zunächst auch an infektiöse Polyneuritis (Typ *Gordon-Holmes*) oder auch an (mit normalem Liquor einhergehende) Polyradikuloneuritis denken.

Als dann die Gesundheitsbehörden nach langen und genauesten Polizeirecherchen in der Lage waren, unzweifelhaft den toxischen Effekt eines für industrielle Zwecke bestimmten (aber für Ernährungszwecke mißbrauchten) Öls verantwortlich zu machen, war rasch eine Kresylphosphat-Vergiftung naheliegend; nur das Vorhandensein von starken sensiblen Störungen (die im Laufe von früheren Massenvergiftungen nicht beobachtet worden waren) störte bei dieser Diagnose.

Die Entwicklung der Krankheit im Laufe der ersten 4 Monate

Die Lähmungen zeigten ca. 2 Wochen lang Ausbreitungstendenz (auf die Muskeln der Oberschenkel, Gesäßmuskeln, Muskeln der Vorderarme und Bizepsmuskel). Selbst bei den Pat., die eine schwerste Intoxikation erlitten hatten, machten die Lähmungen dann keine weiteren Fortschritte mehr.

Die Tab. 1 und 2 veranschaulichen die prozentuale Verteilung

der verschiedenen Lähmungen nach einer Krankheitsdauer von sechs Wochen.

Tabelle 2

Prozentsatz und Verteilung der Bewegungseinschränkungen (Stand im zweiten Monat der Erkrankung; Statistik über 457 Pat.)

Auf die unteren Gliedmaßen beschränkte Lähmung	32%
Befall mittlerer Schwere der unteren und oberen Gliedmaßen	54%
Massiver Befall der unteren und oberen Gliedmaßen (Erkrankungen tetraplegischer Natur. Diese Pat. waren gezwungen im Bett zu liegen, konnten sich nicht erheben und nicht allein essen)	14%

Diese Lähmungen gehörten stets zum schlaffen peripheren Typ.

Die Regression der Bewegungsstörung zeigte sich fast in allen Fällen erst nach ca. 45 Tagen. Von den proximalen, am wenigsten betroffenen Muskeln ausgehend, hatte sie einen langsamen Verlauf. Im 4. Krankheitsmonat (Tab. 3) waren häufig distale Muskeln noch völlig gelähmt.

Tabelle 3

Prozentsatz und Verteilung der Bewegungsstörungen im vierten Krankheitsmonat (Statistik über 346 Pat.)

Auf die unteren Gliedmaßen begrenzte Lähmung	46%
Auf die unteren und oberen Gliedmaßen sich erstreckende Lähmung mittlerer Schwere	43%
Massive Betroffenheit der unteren und oberen Gliedmaßen (bettlägerige Kranke)	11%

Die Untersuchung der Reflexerregbarkeit war noch viel aufschlußreicher: Der Plantarreflex blieb — infolge der Paralyse des Extensormuskels der großen Fußzehe — indifferent. (Erst im 6. Monat der Krankheit sahen wir erstmals bei einem Kinde eine Extensionsreaktion der großen Zehe.) Der Achillesreflex war nur in ganz seltenen Fällen (siehe Tab. 4 und 5) normal auslösbar. Demgegenüber brachte die Perkussion der Sehne ziemlich häufig eine Reaktion der Adduktoren des Oberschenkels zustande. — Die Perkussion der inneren retromalleolaren Region ergab eine Reaktion entweder der Adduktoren oder der Muskeln des Pes. anserinus (Diffusion der reflektogenen Achillessehnen-Zone, bzw. Effekt der Sehnen-Perkussion des M. tibialis post.).

In einigen Fällen trat gegen Ende des 3. Monats ein Fußklonus auf. Die Patella-, peroneo-femoralen und tibio-femoralen Reflexe gaben — falls sie überhaupt aufgehoben waren, was nur in sehr schweren Fällen beobachtet werden konnte — ziemlich schnell wieder eine normale Reaktion. In 25% unserer Fälle war im 4. Monat eine Hyperreflexie vorhanden: lebhafte, polykinetische Zuckungen; ferner Übergreifen der Reaktion auf die Adduktoren, begleitet von Patellar-Klonus.

In den oberen Gliedmaßen kam der styloradiale Reflex, falls er erloschen war, in mehr als 80% der Fälle wieder; eine Hyperreflexie mit Diffusion auf den Bizeps konnte bei 10% beobachtet werden. (Hingegen blieb der kubito-radiale Reflex bei 80% erloschen.)

Die Untersuchung des Muskeltonus ließ bei einem Drittel der Kranken vom dritten Monat an einen Zustand der Muskelhypertonie erkennen, welcher in den unteren Gliedmaßen in der Höhe des Quadrizeps, in den oberen Gliedmaßen in der Höhe des Bizeps vorherrschend war.

Der subjektive Eindruck bei der Mobilisierung der verschiedenen Gliedmaßensegmente war der eines elastischen Widerstandes: Maximal beim ersten Bewegungsversuch, dann allmählich schwächer, um nach 5 bis 6 weiteren Bewegungsversuchen ganz zu verschwinden, wobei in keinem einzigen Falle ein Zahnrad-Phänomen (Hinweis auf extrapyramidale Läsion) auftrat. — Auch wurde niemals eine Intentions-Kontraktur festgestellt.

Tabelle 4

Zustand der Reflexerregbarkeit im zweiten Krankheitsmonat (Statistik über 432 Pat.)

Reflex	Ursprung	Areflexie bei
Bizepsreflex	C 5	5%
Stylo-radialer Reflex	C 6	20%
Trizepsreflex	C 7	20%
Ulna-pronator-Reflex	C 8	80%
Oberer Bauchdeckenreflex	D 6 — D 7	0%
Mittlerer Bauchdeckenreflex	D 8 — D 9	1%
Unterer Bauchdeckenreflex	D 10 — D 11 — D 12	5%
Kremasterreflex	L 1 — L 2	5%
Patellarreflex	L 3	10%
Achilles-Sehnenreflex	S 1	80%
Plantarreflex	L 5 — S 1 — S 2	95%

Tabelle 5

Zustand der Reflexe im vierten Krankheitsmonat (Statistik über 346 Kranke)

	Areflexie	Normal	Hyperreflexie	Anomale Diffusion (infolge der Lähmung des Muskels oder einer echten Hyperreflexie)	
C 5 Bizeps-Reflex	5%	95%			
C 6 Stylo-radialer Reflex	20%	70%		Bizeps	10%
C 7 Trizeps-Reflex	20%	60%	20%		
C 8 Ulna-Pronator-Reflex	80%	15%	3%	Pektoralis	2%
L 3 Patella-Reflex	10%	60%	25%	Adduktoren	5%
L 5 Reflex des hinter dem medialen Knöchel verlaufenden Musc. tibialis post.	55%	5%		Pes anserinus	40%
L 5 S 1 S 2 Plantarreflex	90%	8%		Dreifacher Ausfall durch Reaktion der Hinterabschnitte	2%
S 1 Achillessehnenreflex	75%	5%		Adduktoren Pes anserinus	20%
S 3 Hinterer peroneo-femoraler Reflex	5%	55%	40%		

Die Verbindung dieser Tendenz zur Hyperreflexie mit Klonuszuständen, die Verbindung der Hypertonie der proximalen Muskelmassen — die der toxischen Schädigung entgangen oder von ihr nur leicht betroffen waren — mit der Persistenz der schlaffen distalen Lähmungen, ließen vom dritten Monat an das nunmehr klassisch gewordene Syndrom der **Myelopolyneuritis durch Triorthokresylphosphat- (T.O.K.P.-) Vergiftung** erkennen.

Die Untersuchung der Sensibilität wurde auch weiter fortgesetzt: Gewisse Parästhesien, über die die Pat. spontan klagten, blieben. Die objektiven Empfindungsstörungen nahmen (soweit vorhanden) allmählich an Intensität ab und verschwanden bei den meisten nach einigen Wochen (insbesondere die Wärme-Hypästhesien). — Bei etwa 20% unserer Pat. blieben Anästhesien (distal und in ihrer Ausdehnung sehr begrenzt) auch im dritten Monat bestehen.

Trophische Störungen waren bei unseren Pat. weniger ausgeprägt. Wir fanden zwei klinische Typen:

Eine kutane Dystrophie mit trockener, schuppiger Haut (oft Superinfektion durch Kratzen; Staphylokokken!).

Eine kutane Dystrophie mit feuchter infiltrierter Haut (vasomotorische Störungen markant hervortretend).

A m y o t r o p h i e kann in 80% der Fälle leicht festgestellt werden, nicht nur an Fußsohle und am Fußrücken, in den interossealen Zwischenräumen und an Ballen des Daumens und des Kleinfingers, sondern auch am Trizepsmuskel der Waden, den Adduktoren, den Gesäßmuskeln und den radialen und palmaren Muskeln. Der Quadrizeps bleibt verhältnismäßig verschont; manchmal zeigt er sogar eine Hypertrophie, von der auch der brachiale Bizeps und der Musc. deltoideus befallen werden. Der Musc. brachioradialis ist kaum betroffen.

Nur etwa ein Drittel unserer Kranken bot vasomotorische Störungen: Zyanose, Extremitätenkälte. (Bei der oszillometrischen Untersuchung konnten im Blutkreislauf keinerlei arterielle Anomalien festgestellt werden.)

Die Untersuchung der S c h w e i ß b i l d u n g mittels subkutan verabreichten Pilokarpin-Chlorhydrat-Injektionen ließ zwei Störungsformen erkennen:

1. während 6 bis 8 Wochen, A u f h ö r e n der Schweißbildung, manchmal sehr hoch bis zum Oberschenkelansatz hinaufreichend,
2. von den ersten Krankheitstagen an g e s t e i g e r t e Schweißreaktion auf Pilokarpin.

Neuro-vegetative Störungen wurden von uns systematisch registriert: Heißhunger war typisch, dagegen der Durst normal. Wenn Schlafstörungen vorhanden, so waren sie es meist in Form der nächtlichen Insomnie. — Der Blutdruck war eher niedrig, der Puls langsam. (Die von uns geschriebenen Elektrokardiogramme waren in allen Fällen normal.) Manchmal konnte bei einigen Pat. eine — rasch vorübergehende — nächtliche Pollakisurie festgestellt werden.

N e i g u n g z u B l u t u n g e n, von Anfang an vorhanden, hielt an: Ecchymosen an Einstichstellen und nach geringsten Traumen; Blutungs- und Gerinnungszeit sowie Thrombozyten jedoch normal. — Diese hämorrhagischen Zeichen sind in der Literatur bereits bekannt *(Skora)*.

Sonderformen der Vergiftung:

Die besondere Schwere bei **Lungenkranken** (Tuberkulösen) ist aus Amerika bekannt *(Smith)*. Wir konnten bei unseren Fällen keine einzige der Behandlung mit INH zuzuschreibende Verschlechterung der neurologischen Ausfälle beobachten.

Krankheitsformen mit Hypoglykämie konnten wir im Laufe der ersten 20 Tage unter 48 Untersuchten 22mal feststellen (unter 70 mg%).

Bei schwangeren Frauen war die Intoxikation besonders schwer. Es wurden aber nur in 20 Fällen Fehlgeburten beobachtet. Die Kinder, die von den vergifteten Frauen zur Welt gebracht wurden, waren normal. — Während die älteren Pat. gleiche klinische Aspekte zeigten wie Erwachsene im allgemeinen, so ließen die vergifteten **Kinder** besondere Eigenheiten erkennen (nach bemerkenswerten Beobachtungen unseres Kollegen *Charlas*):

Von 8382 ausgewerteten Fällen entfielen 20% auf Kinder, die weniger als 15 J. alt waren (die sonst veröffentlichten Statistiken zählen wenig Fälle von Kindern [nur 1 Fall bei *Vogel;* 5 Fälle bei *Sampson,* Intoxikation von Durban 1935; 5 Fälle bei *Aring,* Intoxikation von Cincinnati]). — 60% der kranken Kinder, die in Meknès vergiftet wurden, zeigten eine schwere Form, wobei sowohl obere als auch untere Gliedmaßen ergriffen waren. 7,5% der erkrankten Kinder waren lange Zeit bettlägerig und 12,5% ließen — bereits am Beginn der Krankheit — Störungen der Oberflächensensibilität erkennen.

Die Amyotrophie war konstant bei den Kindern viel ausgeprägter als bei Erwachsenen.

*

Die Laboruntersuchungen lieferten uns, wie weiter oben bereits angeführt, sehr spärliches Material. Nur die Bestimmungen der C h o l i n e s t e r a s e und des M a g n e s i u m s im Serum verdienen Interesse.

Diese Untersuchungen wurden von uns im Laufe der ersten zwei Krankheitsmonate durchgeführt, angeregt durch die von *D. Henschler, Earl* und *Thompson* etc. stammenden bei Tierexperimenten gemachten Feststellungen (vgl. auch Diskussion).

Zunächst wurde mit der titrimetrischen Methode von *Vincent* die **Cholinesterase-Aktivität** des Serums gemessen: 46 Bestimmungen wurden bei 30 Kranken ausgeführt, zusätzlich für jede Serie eine Normalkontrolle. Durchschnittlich wurde bei all unseren Pat. Senkung der Aktivität um 25% festgestellt (bei den Bettlägerigen am prägnantesten).

Die globuläre (echte) Cholinesterase war außerordentlich niedrig (pH-Meter-Methode von *Michel*). Bei 17 Bestimmungen betrug der Durchschnittswert Delta pH/Stunde 0,612 (während der Normalwert um 0,753 liegt; also Senkung um 20%. Die plasmatische (Pseudo) Cholinesterase ist zur gleichen Zeit im gleichen Verhältnis abgefallen: δ pH/Stunde 0,721 (Normalwert 0,923), also Senkung um 20%.

Auf die Wirkung der Behandlung mit Pilokarpin werden wir noch später zurückkommen.

Unsere Resultate scheinen die Angaben aus den Tierexperimenten auch beim Menschen zu bestätigen.

Im Laufe des ersten Monats der Krankheit wurden von 90 Pat. 115 Ionogramme erstellt (Magnesium-, Kalium- und Natrium-Blutspiegel). Damals zeigten weder Kalium- noch Natrium-Spiegel abnorme Werte.

Das **Magnesium** war am meisten verschoben; sein Durchschnittswert war um 10% (20,33 mg/Liter) über die Normalwerte von Marokko (18,50 mg/Liter) erhöht. — Variation im Verlauf der Krankheit: Der höchste Wert wurde am 7. Tage festgestellt (21,93 mg/Liter). Das Magnesium normalisierte sich dann, mit einem nochmaligen Anstieg zwischen dem 16. und 30. Tag (21,20 mg/Liter).

Elektrische Untersuchungen

wurden an 134 Pat. vorgenommen (407 Chronaxie- — 439 Intensitätsdauerkurven). — Die dafür in Frage kommenden Patienten wurden im Zentralhospital Mohammed V. so ausgewählt, daß sie in ihrer Gesamtheit die verschiedenen klinischen Varianten der Krankheit erkennen ließen. Die Untersuchungen erfolgten an dem rechten Musc. tibialis ant.

Quantitative Untersuchungen der Intensitätsdauer-Kurven:
Während der ersten 10 Tage:

K u r z e Z e i t e n : (0.01 bis 0.1 Millisek.)

Unerregbarkeit.

(Es darf angenommen werden, daß diese Untersuchung der Reizung jener am stärksten markhaltigen Nervenfasern entspricht, die zu den rapid schnell reagierenden Nervenfasern der willkürlichen Motorik gehören.)

M i t t e l l a n g e Z e i t e n : (0.1 bis 3 Millisek.)

Verringerte Erregbarkeit.

Zwischen dem 5. und dem 10. Tage ist ein Anstieg festzustellen, entsprechend den — während experimenteller Magnesium-Behandlung — beobachteten Störungen *(Michon - Nancy)*.

L a n g e Z e i t e n : (von 3 bis 30 Millisek.)

Hier wurde keine elektrische Störung beobachtet. (Es muß vermerkt werden, daß die Untersuchung der langen Zeiten die am wenigsten markhaltigen Fasern betrifft, welche für die Aufrechterhaltung des reflektorischen Muskeltonus verantwortlich zu sein scheinen.) — Während derselben Zeitperiode war ein leichter Anstieg der Chronaxie-Werte zu beobachten.

Vom 10. bis zum 90. Krankheitstag:

Die Unerregbarkeit verschiebt sich von links nach rechts, d. h. von den kurzen Zeiten nach den mittellangen Zeiten (Intensitäts-Dauer-Kurven). Die Chronaxie zeigt bis zum 50. Tage einen Anstieg. Die Werte gruppierten sich dann zwischen 10 und 50 Millisek., was auf eine Denervation schweren Grades deutet. Von da an war eine ständig fortschreitende Abnahme zu beobachten. (Dies steht im

Widerspruch mit den aus den Intensitätsdauer-Kurven gewonnenen Angaben. Es ist denkbar, daß diese Abnahme einer Zunahme in den Rheobasen-Werten zuzuschreiben wäre.)

Wir haben hier nur eine kurze Übersicht über den elektrischen Krankheitsbefund gebracht und nur die Resultate der Intensitätsdauer-Kurven und der Chronaxie berücksichtigt. (Das Studium der Rheobasen, Klymalysen, sensiblen Intensitätsdauer-Kurven bilden den Gegenstand einer im Erscheinen begriffenen Arbeit [Memoire de Radiologie, 1960 — Faculté de Médecine de Paris].)

Folgerung: Auf diese Weise wurde der Charakter des Denervationsprozesses studiert: Eine Störung, die in den mittelschweren Fällen auf die kurzen Zeiten begrenzt ist, während in den schweren Fällen auch die mittellangen Zeiten betroffen werden. — Im Laufe der ersten Krankheitsmonate beobachteten wir in keinem einzigen Fall elektrische Anzeichen der Regeneration.

Tabelle 6

Zustand der Sensibilität im Laufe des ersten Krankheitsmonats (Untersuchungen an 457 Pat.)

Ausgebreitete multiradikuläre Anästhesien (epikritisch und wärmeempfindlich)	4%
Ausgebreitete multiradikuläre Anästhesien (rein epikritischer Art)	3%
Begrenzte Anästhesien, die sich maximal auf drei radikuläre Gebiete erstrecken	5%
Sehr begrenzte Anästhesien, trunkulären oder rein distalen Charakters	7%
	= 19% von Gesamtzahl der Pat.

Diskussion

Das klinische und insbes. neurologische Bild, das die in Marokko ausgebrochene Massenvergiftung in den ersten Krankheitswochen bietet, unterscheidet sich nur wenig von früheren Beschreibungen.

Eine Anzahl dieser Publikationen kann übrigens nur bedingt verwertet werden, um die ersten Phasen der Krankheit mit Genauigkeit zu studieren, da deren Verfasser ihre Pat. erst Wochen nach dem Ausbruch der Krankheit zu Gesicht bekamen.

Aber dennoch ähneln im Laufe der Entwicklung des motorischen Syndroms alle Intoxikationen einander. *D. Henschler* hat deshalb mit Recht unseren Vorbehalt bereits gemacht, wodurch die toxikologischen Arbeiten heute besser verstanden werden können: Das reine Triorthokresylphosphat greift vor allem das Bewegungsneuron der Peripherie an; die Trikresylphosphate der Industrie, die bis zu 70% Monoorthokresyl-Esterverbindungen enthalten, schädigen in erster Linie das Rückenmark und verursachen auf diese Weise spastische Lähmungen. (Die Apiol-Intoxikationen und die amerikanische „Ingwer-Epidemie" waren im wesentlichen dem Orthokresylphosphat zuzuschreiben. Die in den Jahren 1941—1945 beobachteten Lähmungen — Intoxikationen durch diverse minderwertige Öle, welche für Motoren bestimmt sind — waren in vielen Fällen myelopolyneuritischer Art und verursachten Miterkrankungen des Pyramiden-Systems.)

Da in unseren Fällen die rapide Entwicklung in die Richtung der Spastizität vorlag, denken wir, daß auch das schädliche marokkanische Öl einen großen Anteil von isomeren Esterverbindungen enthielt.

Im Verlauf der Krankheit konnten wir feststellen, daß der Muskeltonus auf dreierlei Arten gestört sein konnte:

In gewissen, nur wenigen Fällen war schon recht frühzeitig (weniger als 8 Tage nach Intoxikation) ein permanenter, mit keinen Schmerzen verbundener Zustand von Hypertonie beim Strecken der unteren Gliedmaßen zu beobachten. (Könnte man diese Tatsachen als Folge einer lokalen Anhäufung von Azetylcholin — durch Inhibition der Cholinesterase — erklären?)

Im Laufe der spastischen Evolution sahen wir — vom zweiten Monat der Krankheit an — eine Hypertonie vom pyramidalen Typ, im wesentlichen die Adduktoren der Oberschenkel und die Bizepsmuskeln der Arme erfassend.

Erscheinungen, die den von *Krüger* 1947 mitgeteilten vergleichbar sind (passive Flexion der Oberschenkel bewegt das ganze Bein, das im Kniegelenk extrem gestreckt ist, mit; Abduktion des Beines dreht den ganzen Körper hebelartig mit), werden jetzt im 6. Monat der Intoxikation gefunden.

Die große klinische Neuheit bei der in Marokko erlebten Massenvergiftung ist unserer Ansicht nach in den objektiven Empfindungsstörungen in der ersten Krankheitswoche zu sehen. Sie wurden in Meknès von verschiedenen Beobachtern (Franzosen und Marokkanern) sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen festgestellt.

Nur in Ausnahmefällen in Erscheinung tretend und stets nur von geringer Intensität, wurden solche Störungen schon 1933 von *Nikolitsch* u. *Alphandary* festgestellt. Auch von den jugoslawischen Autoren *Stojanovic* u. *Vujic* wurden sie beobachtet bei Intoxikationen mit verunreinigtem Apiol. — Darüber sind sich jedoch die Autoren einig gewesen, daß selbst bei den von ihnen am 1. Tage ihrer Lähmung untersuchten Pat. ein rein motorischer Charakter der Lähmungen anzunehmen sei.

Wir müssen also vermuten, daß entweder ein zusätzliches Toxikum in dem schädlichen marokkanischen Öl war, oder aber ein ganz besonders großer Prozentsatz von Kresylphosphat-Isomeren den Ausbruch dieser ungewöhnlichen Manifestationen verursachte.

Die vollständige qualitative Analysierung dieses schädlichen Öls ist noch im Gange; so können wir jetzt noch nicht über die Hypothesen hinausgehen.

Trotzdem sei daran erinnert, daß *Aring* histologisch eine Degeneration des *Goll*schen Bündels aufzeigte, daß *Vonderahe* 1931 eine — allerdings nur wenig ausgeprägte — Schädigung der Hinterhörner feststellen konnte, während *Guillain* u. Y. *Bertrand* in dem von ihnen bearbeiteten Fall keine Läsion der Hinterstränge fanden.

Bei Hühnern, die *Smith* u. *Lillie* experimentell vergiftet hatten, war die dem *Goll*schen Bündel entsprechende Formation lädiert, aber in geringerem Maße als die stärker markhaltige spino-zerebrale Bahn.

Die vasomotorischen Störungen waren inkonstant und von sehr verschiedener Intensität; es war uns nicht möglich, eine Parallele mit der Schwere der Bewegungs- oder Empfindungsstörung oder mit dem Grad der Intoxikation zu ziehen. Tatsächlich waren all diese Störungen — Zyanose, Kälte, übermäßige Schweißbildung der Extremitäten — in der Regel nicht allzu bedeutend.

Die amerikanischen Autoren berichteten fast stets von sehr mäßigen trophischen Störungen; demgegenüber betonten die deutschen Autoren diese Störungen — bei Igelit- und Torpedoöl-Intoxikation — ganz besonders *(Parnitzke, Scheid)*.

Wir mußten auch nur selten Sphinkter-Störungen (hauptsächlich der Harnblase) feststellen. In dieser Hinsicht nähern sich unsere Erfahrungen mehr den amerikanischen als den deutschen Beschreibungen (selbst bei den schwersten Formen mit rapider Entwicklung zur Spastizität).

Der Liquor zeigt — wie bereits gesagt — keine erwähnenswerten chemischen oder zytologischen Veränderungen. In dieser Hinsicht steht die marokkanische Polyneuritis ebenfalls näher den amerikanischen als den deutschen Fällen *(Scheid, Mertens)*.

Dagegen kann der Abfall der Cholinesterase im Serum im Rahmen unserer Untersuchungen das größte Interesse beanspruchen.

Die Wirkung von Trikresylphosphaten auf die Cholinesterase-Aktivität wurde im Rahmen von Tierversuchen *(Bloch und Hottinger; Mendel und Rudney, Earl und Thompson; Cavanagh)* schon recht häufig studiert; aber wir konnten jetzt zum ersten Male diese Wirkung auch beim Menschen im Verlauf einer Intoxikation registrieren. Die Effekte von Pilokarpin

Tabelle 7: Zusammenstellung der therapeutischen Versuche

Medikation	Ort der Verabreichung	Tagesdosis	Anzahl der behandelten Pat.	Beh.-Dauer	Resultate
Vitamin B_1 (Thiamin)	intramuskulär per os	300 mg 1 g	mehr als 2000 in Meknès	45 Tage 30 Tage	auf weite Sicht vielleicht Nervenschutztherapie?
Vitamin B_6 (Pyridoxol)	intramuskulär per os	250—300 mg 1 g	25 Erwachsene allein 45 Erwachsene (+ B_1 + B_{12}) 7 Kinder	45 Tage	bis jetzt noch kein positives Resultat
Vitamin B_{12} + B_1 (Zyanokobalmin)	intramuskulär	1000 γ	mehr als 2000 in Meknès	30 Tage	auf weite Sicht vielleicht Nervenschutztherapie?
Vitamin C (Askorbinsäure)	intravenös	1 g	50	40 Tage	kein Resultat
Vitamin E (Tokopherol)	per os	500 mg	23 — im zweiten Monat der Krankheit	30 Tage	kein Resultat
Kortikotherapie (Cortancyl) (Decadron) (Triamcinolon)	per os + B_1 + B_{12}	30 mg 10 oder 5 mg 20 mg	— 30 — 15 = 50 Pat. — 5	30 Tage	klinische oder elektrische Besserung im Laufe des 1. Monats
Eserin, Prostigmin, Pyridostigmin	per os	variierend	20	20 Tage	kein Resultat
Pilokarpin	subkutan	0,02 g	40	30 Tage	Besserung
Vasodilatatoren: (Pentamethionium, Imidazolin, Regitinin, Pyridin, Carbinol)	per os oder intrafemoral	variabel			kein Resultat
Thiocolchicosid (Coltramyl *Roussel*)	intravenös intramuskulär	0,04 g	10 5	8 Tage 8 Tage	Vorübergehende Beruhigung der Kontraktur. — Vorteile bei der Reedukation

in therapeutischen Dosen und dessen Erfolge werden wir noch kurz erörtern.

Zur Therapie

Da uns kein einziges gegen Kresylphosphate wirksames Gegengift bekannt ist, waren wir darauf angewiesen, 5 Gruppen von Medikamenten zu versuchen:

1. Vitamin B_1 — B_6 — B_{12} — E — C, als „Nervenschutztherapie"
2. Kortikotherapie
   in dem Bestreben, weiteres Fortschreiten der interfaszikulären Sklerose zu verhindern.
3. Verschiedene Alkaloide
4. gefäßerweiternde Mittel und
5. krampflösende Medikamente, in der spastischen Phase,

gelangten zur Anwendung (s. auch Tab. 7).

Vitamin B_1 (Aneurin, Thiamin-Chlorhydrat) wurde bereits schon viel früher — doch offenbar ohne großen Erfolg — von den Klinikern bei derartigen Intoxikationen verwendet *(Carrot, Delahouse, Guillain* u. *Mollaret).*

Obwohl die antineuritische Rolle des Vitamin B_1 umstritten ist *(Luckner),* haben wir es wegen seiner vermuteten Wirkung auf die Azetylcholin-Synthese *(Mann* u. *Quastel)* in hohen Dosen versucht (300 mg täglich, intramuskulär, 45 Tage lang, oder per os einen Monat lang). Demgegenüber spräche die Möglichkeit einer Inhibition der Cholinesterase-Bildung, durch welche die Azethylcholin-Aktivität begünstigt wurde, gegen Aneurin *(Minz, von Muralt).*

Wir konnten bei der großen Anzahl der behandelten Pat. (in der Region von Meknès allein waren es mehr als 2000) keinerlei Unverträglichkeitszeichen, aber auch keine Wirkung auf das subjektive oder objektive Empfindungssyndrom und auch keine schnelle, spektakuläre Besserung der Motilität beobachten.

Das Vitamin B_6 (Pyridoxin-Chlorhydrat) wurde 45 Tage lang einer Gruppe von 25 Pat. allein verabreicht; einer weiteren Gruppe von 45 erwachsenen Kranken in Verbindung mit Vit. B_1 und B_{12}. Darüber hinaus erhielten 7 Kinder, die vorangehend bereits mit anderen Medikamenten behandelt worden waren, im 2. Monat noch Vit. B_6. Es wurde stets ausgezeichnet vertragen.

Die Dosierung bei erwachsenen Pat. betrug 1 Gramm täglich per os, oder täglich 250—500 mg intramuskulär.

Zu diesem therapeutischen Versuch führten uns im wesentlichen frühere anatomo-pathologische Arbeiten, welche die Möglichkeit von Schädigung des Corpus striatum durch Intoxikationen mit T.O.K.P. *(Guillain, Mollaret* u. *Y. Bertrand,* 1952) behandelten. —

Es wurde aber keine Besserung des motorisch-sensitiven Syndroms oder des vasomotorischen Syndroms festgestellt. Ein distaler Intentionstremor mäßigen Grades bei einem erkrankten Kind besserte sich durch Verabreichung von Pyridoxin (ähnlich der Beobachtung von *Sigwald,* 1957).

Vitamin B_{12} (Zyanokobalmin) — in Verbindung mit Vitamin B_1 und in hohen Dosen von 1000 Gamma/täglich, intramuskulär, 30 Tage lang — wurde von *Delahouse* bereits in ähnlichen Fällen verwendet; es rechtfertigt sich durch seinen bekannten Erfolg bei toxischen und allergischen Polyneuritiden, die im Laufe von Myelosklerosen zu beobachten waren). Auch war eine prophylaktische Wirkung gegenüber dem Demyelinisierungsprozeß hier denkbar *(Saker* 1956, *Ropert* 1958).

Allein in der Region von Meknès erhielten mehr als 1500 Pat. diese Aneurin + Zyanokobalmin-Kombination.

Unabhängig von einem allgemeinen eutrophischen Effekt glauben wir diesem Vitamin die im Laufe des 6. Monats zu beobachtenden eindrucksvollen Regressionen zu verdanken, noch bevor Reedukation oder Bewegungstherapie beginnen konnte.

Wenn wir heute weniger als 6% Bettlägerige rechnen können, wenn wir keine oberen neurologischen Syndrome (des Kleinhirns, der Cortex, des Striatums in Erscheinung treten sehen, was wir auf Grund der Literatur zu befürchten hätten, ist es möglich — wenn auch noch viel zu früh, um endgültig —, dies zum Teil dem Vit. B_{12} zuzuschreiben.

Es ist angebracht, an die große Statistik von *Zelings* (1938) zu erinnern: Anläßlich der großen amerikanischen „Ingwer-Paralysen-Epidemie" von 1930 waren unter den im Zentralhospital von Cincinati behandelten 316 Pat. 60 Bettlägerige mit spastischer Paraplegie (Krallhand-Stellung).

50 von den ersten Pat., die wir im Hospital Mohammed V. von Meknès behandelten, wurden zwecks Vergleich einer ausschließlichen Behandlung mit Vit. C unterzogen (während 40 Tagen, intravenös, je 1 g täglich). Man hätte hier an eine allgemeine neuro-stimulierende Wirkung (*Chauchard, J. W. Patterson*) denken können; aber tatsächlich wurde diese Medikation unsererseits eher als ein Placebo betrachtet.

Unter 42 Pat., die von uns regelmäßig kontrolliert werden konnten, war in 50% eine Verschlimmerung mit proximaler Extension der Symptome zu beobachten. Es ist schwerlich anzunehmen, daß die Vitamin-Behandlung für eine derartige Verschlechterung verantwortlich sei; aber immerhin waren wir geneigt, in dieser Verschlechterung einen Grund mehr zu sehen für die Annahme eines Nervenschutz-Effektes durch die Therapie mit den Vit. B_1 und B_{12}, die allen anderen Kranken gegeben wurde.

Bloch und Hottinger waren die ersten, die die Möglichkeit in Erwägung zogen, daß sich der toxische Mechanismus des T.O.K.P. — wenigstens zum Teil — durch einen Antagonismus mit dem Vitamin-E erklären lassen könnte.

Bei der — 25—30 Tage lang — bei einer Tocopherol-(Vitamin E)-armen Kost gehaltenen Ratte fanden *Einvarson* u. *Ringsted* 1938 eine Degeneration der Hinterstränge und eine Veränderung in den Zellen der Vorderhörner. *Villasante* (1938) bewies die Abnahme der Cholinesterase-Aktivität im Muskel der auf Karenz gehaltenen Tiere. *D. Davidson* (1943), *Guillain* u. *Lereboullet* (1943) berichteten von interessanten Resultaten der Vit.-E-Behandlung der amyotrophischen Lateralsklerose (einer Krankheit, die nach einer Entwicklung von einigen Monaten in klinischer Hinsicht viel Ähnlichkeit mit den T.O.K.P.-Myelopolyneuritiden aufweist.

Diese Tatsachen führten uns dazu, während eines Monats bei 23 Pat. im zweiten Monat der Krankheit das Azetat von D.L.-Alpha-Tocopherol zu versuchen (500 mg/tägl., per os). Möglicherweise waren der verspätete Beginn der Behandlung und deren kurze Dauer für den totalen Mißerfolg dieses Versuches verantwortlich.

Im Hospital von Meknès wurden 50 Patienten einen Monat lang auch mit **Kortikotherapie** behandelt (30 Kranke erhielten täglich 30 mg Delta-1-Dehydro-Cortison — Cortanyl *Roussel;* 13 Pat. bekamen täglich je 5 mg Fluoro-16-Methyl-Delta-Hydrocortison — Decadron *Delagrange;* 2 Pat. bekamen 10 mg Decadron während 10 Tagen und dann 5 mg desselben Mittels durch 20 Tage; schließlich behandelten wir 5 Pat. mit Triamcinolon *Specia,* täglich — einen Monat lang — je 20 mg). Diese Kortikotherapie wurde von allen sehr gut vertragen und war mit gleichzeitiger Kalium-Chlorid- und Testosteron-Azetat-Verabreichung und mit regelmäßig verabfolgten ACTH-Injektionen verbunden. — Die Medikation wurde von uns nicht in einem antiallergischen Sinn eingeleitet, wie dies *Jackson* oder *Shafar* 1957 bei Polyneuritiden getan hatten, sondern vor allem in dem Bestreben, auf diese Weise die entzündliche intramuskuläre, periarterielle, perikapilläre und intrafaszikuläre Sklerose zu hemmen und zu bekämpfen. (Es ist dies eine Sklerose, auf die *G. Aring* in seiner anatomischen Abhandlung 1942 besonders hingewiesen hatte.)

Alle Pat., die mit den Kortikoiden (+ kombinierten Vit. B_1 und B_{12}) behandelt worden waren, erholten sich — in klinischer und neuro-elektrischer Hinsicht — im Laufe der ersten Monate viel schneller als die Pat., die nur Vitamine bekamen.

Die cholinergischen Substanzen, also Mittel, die die Cholinesterase hemmen, wurden zu Beginn der Krankheit zur Anwendung gebracht, zu einem Zeitpunkt also, als man deren Ätiologie und den Effekt von T.O.K.P. auf die Blut-Cholinesterase noch nicht kannte und als man mit Prostigmin, Pyridostigmin und Eserin bei 20 Pat. gar keine Wirkung erzielte.

Die systematische Analyse der Schweißsekretions-Störungen führten uns dazu, diese Störungen durch subkutane Injektionen von 0,01—0,02 g **Pilokarpin-Nitrat** oder **Pilokarpin-Chlorhydrat** noch genauer hervortreten zu lassen. Es war uns dann eine große Überraschung, bei zwei Dritteln unserer Pat. in den Stunden, die der ausgezeichnet vertragenen Injektion unmittelbar folgten, eine ganz auffallende, ungefähr 6 Stunden anhaltende Besserung ihrer Beweglichkeit feststellen zu können.

Diese auf Zufall beruhende Feststellung veranlaßte uns dann, das erwähnte Alkaloid bei 40 Pat. versuchsweise anzuwenden: Im dritten Monat ihrer Intoxikation zeigten ca. 30 Pat. am Ende der dreitägigen Behandlung (20 mg pro Tag) eine unbestreitbare Besserung; so konnten zum Beispiel bettlägerige Pat. aufstehen, an den Händen gelähmte Kranke ohne Hilfe essen. Alle diese Kranken fühlten sich wohler und leichter.

Am Ende des ersten Monats der Behandlung zeigten 20% der Pat. bei rigoroser Untersuchung eine oft bedeutende plurimuskuläre Erholung; weitere 40% von objektiver, aber nur partieller Besserung sind noch immer der günstigen Wirkung von Pilokarpin zuzuschreiben. In diesem Mittel haben wir bis zum heutigen Tage die einzige Medikation zu sehen, die zu einem echten therapeutischen Resultat führte.

Es ist natürlich gestattet, mit sich selbst über die Natur dieses Effektes zu Rate zu gehen: Das Pilokarpin wirkt — so darf wohl mit Sicherheit angenommen werden — auf das durch T.O.K.P. blokkierte Cholinesterase-System; aber der genaue Mechanismus dieser Wirkung ist noch zu klären. Auch muß übrigens betont werden, daß die Blut-Cholinesterase-Bestimmungen, die vor und nach der Alkaloid-Behandlung gemacht wurden, konstant eine Wiedererhöhung des globulären Cholinesterase-Spiegels erkennen ließen.

Bevor wir unsere Ausführungen über das Pilokarpin abschließen, müssen wir darauf hinweisen, daß die noch recht wenigen Autoren, die sich neuerdings für diese Droge interessierten, sich noch in keiner Hinsicht über die genaue Wirkungsweise einig sind.

Wenn *D. Vincent* dafür eintritt, daß die Wirkung vorwiegend in Cholinesterasehemmung erklärt werden könne, so zieht *B. W. McCashland* viel eher eine Stimulationswirkung der cholinergischen Nerven in Erwägung und unterstreicht die molekulare Ähnlichkeit in den chemischen Formeln des Azetylcholins und des Pilokarpins: Diese Ansicht erklärt etwas unsere therapeutischen Erfahrungen, die uns höchst interessant erscheinen.

Schließlich haben auch wir nicht den Eindruck, daß man einen günstigen vaso-dilatatorischen Einfluß als Erklärung für die Wirkung des Pilokarpins heranziehen könnte: Eine Gruppe von Kranken wurde nämlich mit vaso-dilatatorischen Mitteln verschiedenster Art behandelt (mit Pentamethonium, Benzyl-Imidazolin, B-Pyridylcarbinol, Regitin): Damit war ein totaler Mißerfolg zu verzeichnen, obwohl günstige Ergebnisse mit dieser Medikation in den akuten Frühphasen der Poliomyelitis (*Leroy, O'Donnel, La Boccetta, Mentasti*) erzielt wurden und die Feststellungen von *Aring* bei thrombangiitischen Phänomenen der *Bürger*schen Krankheit im Verlauf von T.O.K.P.-Intoxikationen zu gewissen Hoffnungen berechtigt hätten.

Die hyperreflexiven, Neigung zur Spastik aufweisenden Formen der Krankheit wurden vom 3. Monat an mit Thiocolchicosid (R 271, Coltramyl *Roussel*) behandelt. Es ist dies ein an einem zentralen Angriffspunkt dekontraktierend wirkendes Mittel. Dieser Stoff, der gegenwärtig noch eingehend geprüft

wird, erscheint uns vor allem deshalb nützlich, weil er geeignet scheint, die Reedukationsübungen zu erleichtern, indem er sehr hinderliche pyramidale Hypertonien zurückdrängt.

Schrifttum: Alajouanine et Boudin: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris (1943), S. 455. — Aring, C. D.: Brain, 65 (1942), S. 34. — Bloch, H.: Arch. Exp. Pathol., 193 (1939), S. 292. —Bloch, H. et Hottinger, A.: Helv. chim. Acta., 26 (1943), S. 142. — Bodechtel, G.: Diff.-Diagn. neurolog. Krankheitsbilder. Thieme, Stuttgart (1958), S. 49. — Braun, E.: Dtsch. med. Wschr. (1944), S. 118. — Carrot, Griffon et Charlin: Bull, Soc. Med. Hôp. Paris (1943), S. 210. — Cavanagh: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17 (1954), S. 163. — Chauchard, P.: Paris Médical, 28. 2. 1942. — Creutzfeldt: Sammlg. Vergiftg. Fäll., Bd. 12/II. (1942). — Davison, Ch.: Amer. J. Pathol., 19 (1943), S. 883. — Davison: Brit. J. Pharmacol., 8 (1953), S. 212. — Debré, R. et Bloch, H.: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris (1938), S. 1726. — Earl, C. J. et Thompson, R. H. S.: Brit. J. Pharmacol., 7 (1952), S. 26. — Earl, C. J. et Thompson, R. H. S.: Brit. J. Pharmacol., 7 (1952), S. 685. — Gsell et Lüthy: Schweiz. med. Wschr., 25 (1932), S. 577. — Guillain, G. et Lereboullet, J.: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19/20 (1941), S. 536. — Guillain, G. et Mollaret, P.: Bull. Acad. Méd., 7 et 8 (1944). — Guillain, G. et Bertrand, I.: C. R. Acad. Sci. (1952), S. 1073. — Henschler, D.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 663. — Krüger, S.: Deutsch. med. Wschr. (1947), S. 329. — Laboccetta, A. C.: J. Amer. med. Ass., 29 (1952). — Leonhard, K.: Nervenarzt, 26 (1955), S. 457. — Löwenfeld: Zbl. Nervenheilk., 59 (1903). — Lorot: Les combinaisons de la créosote dans le traitement de la tuberculose pulmonaire — Thèse Paris (Med. Diss.) 1899. — Luckner, H. et Magun, R.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 225. — Mac Cashland, B. W.: Pharm. Ass., 6 (1953), S. 327. — Mann, P. J. et Quastel, J. H.: Nature, 145 (1940), S. 856. — Mentasti, G.: Minerva Med., 59/60 (1952), S. 149. — Minz, B.: Presse Méd., 76 (1938), S. 1406. — Muralt, A. von: Nature (1943), S. 152. — Nicolitch et Alfandary: Encéphale (1933), S. 116. — O. Donnel, J.: Lancet, 10 (1952), S. 470. — Parnitske: Dtsch. Gesundh.-Wes., Nr. 21 (1946), S. 666. — Patterson, J. W.: Amer. J. Physiol., 167 (1951), S. 119. — Reuter: Klin. Wschr., 17 (1932), S. 286. — Ringsted, A.: Biochem. J., 19 (1935), S. 3. — Roger, H. et Recordier: Ann. Méd. Paris XXXV (1934), Nr. 1. — Roger, H.: Rev. neurol., 6 (1932). — Ropert, R.: Sem. Hôp. Paris Thérapeutique, 6 (1958), S. 34. — Saker, G.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 906. — Sigwald, J.: Sem. Hôp. Paris (1957), S. 387. — Slomic, A.: Intoxications par le T-C.P. Étude électrique pendant les 3 premiers mois de la maladie. Mém. Radiol. (1960), Fac. Méd. Paris. — Smith, M. et Lillie, R. D.: Arch. Neurol. et Psychiat., 26 (1931), S. 976. — Smith, Elvove et Frazier: Publ. Hlth. Rep., 12 (1930), S. 45. — Sroka: Dtsch. Gesundh.-Wes., 7 (1952), Nr. 29, S. 127. — Stachelin, R.: Schweiz. med. Wschr., 1 (1941), S. 22. — Stanojevic et Vujic: Med. Klin., 50 (1931). — Ter Braak: Nederl. T. Genesk., ref. in Münch. med. Wschr., 78, Nr. 37 (1931). — Ter Braak et Carillo, R.: Dtsch. Z. Nervenheilk., 125 (1932), S. 86. — Van Itallie: Bull. Acad. Med. (1932), Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1/2 (1932), S. 84. — Van Esveld: Acta neerl. physiol., 2 (1932), S. 6. — Villasante, J. G.: Rev. Clin. Espanola, 10 (1943), S. 378. — Vincent, D.: C. R. Soc. Biol. (1949), S. 1091. — Vogel, P.: Dtsch. med. Wschr., 72 (1947), S. 500. — Vonderahe: Arch. Neurol., 25 (1931), S. 29. — Zeligs et Meyer, A.: Zbl. Neurol., 90 (1938), S. 296.

Anschr. d. Verff.: Chefarzt Dr. med. H. Geoffroy, Dr. med. P. Pascal und Chefarzt Dr. med. A. Slomic; Hôpital Mohammed V., Meknés, Marokko.

DK 615 - 099 - 036.22 - 02 Kresylphosphat

Aus dem Regierungskrankenhaus Kudus/Mitteljava (Leit. Arzt: Dr. med. O. *Beisser*)

Erfahrungsbericht über 102 Prostatektomien in einem Tropenkrankenhaus

von O. BEISSER

Zusammenfassung: 102 Prostatektomien mit einer Mortalität von 3,9% bei einem a priori operationsgefährdeten Krankengut gaben die Veranlassung zu dieser Arbeit.

Unter Betonung, daß bei richtiger Wahl jede Zugangsmöglichkeit zur Prostata ihren Wert hat, wird — dem Sinne der Arbeit entsprechend — näher auf die arbeitstechnisch vorliegenden Möglichkeiten und die daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen eingegangen.

Summary: The cause for this paper were 102 prostatectomies with a mortality rate of 3.9% on patients endangered a priori from the operation.

It is pointed out that every access possibility to the prostate, if correctly chosen, has its advantage. Then, corresponding to the aim of the paper, the possibilities in working technique and the therapeutic consequences which can be drawn thereform, are discussed in detail.

Résumé: 102 prostatectomies accompagnées d'une mortalité de 3,9% pour un effectif de malades a priori menacés ont porté l'auteur à publier ce travail.

En soulignant que, à condition d'un choix judicieux, toute possibilité d'accès à la prostate a sa valeur, l'auteur se penche — conformément à l'esprit de ce travail — d'une façon détaillée sur les possibilités présentes de technique de travail et les conséquences que l'on peut en tirer pour la thérapeutique.

Diagnose und Behandlung der Prostatahypertrophie sind in einem Klinik- oder Krankenhausbetrieb, der mit dem Rüstzeug moderner Diagnostik und Therapeutik gewappnet ist, nicht so schwierig. Anders verhält es sich in einem Tropenkrankenhaus, wo hinsichtlich Allgemeinzustand des Krankengutes, moderner Untersuchungsmöglichkeiten, Hilfskräften, Instrumentarium, Anästhesie, medikamentösen Möglichkeiten und nicht zuletzt hygienischen Verhältnissen sich dem Chirurgen ungleich größere Schwierigkeiten in den Weg stellen.

Ein Bericht über 102 Prostatektomien unter solchen Bedingungen darf daher eine gewisse Berechtigung haben, ohne Gefahr zu laufen „Eulen in das ärztliche Athen zu tragen".

Wenn auf Grund des pathophysiologischen Geschehens der fortgeschrittene Prostatiker a priori kreislauf- und nierenmäßig als gefährdet betrachtet werden muß, so gesellt sich bei unseren Prostatikern noch die durch ihren herabgesetzten Allgemeinzustand bedingte Gefährdung hinzu. Der Angelpunkt der **Operationsgefährdung** liegt bekanntlich im Stoffwechsel, und Pat. mit Hypoproteinämie und hypochromer Anämie, die bei unserem Krankengut als Regel zu bezeichnen sind, sind davon besonders betroffen. Unsere vorbereitende Aufgabe hat daher eine doppelte zu sein: Die hochgradigen Anämien und deren Ursache zu beheben, damit den Allgemeinzustand zu bessern und eine günstige Wasser- und Kreislaufbalance herzustellen. Daß diese Vorbereitungszeit bis zur Erreichung der besten Operationsbedingung eine ungleich längere ist als z. B. in Europa, und in manchen Fällen gar nicht gelingt, ist verständlich. Die urologische Forderung nach einer Frühoperation, d. h. zu einem Zeitpunkt, da die prostatisch bedingte Kreislauf- und Mineralhaushaltstörung noch nicht oder noch in einem tragbaren Maße vorhanden ist, hätte nirgendwo mehr ihre Berechtigung als bei uns. Daß ihr nicht entsprochen werden kann, ist hier weniger die Schuld der Ärzte, die den Kranken über die zwangsläufige Progredienz seines Leidens nicht aufklären, sondern des Patienten selbst, der gegen ärztlichen Rat relativ uneinsichtig ist.

Wenn wir uns des alten Schemas der 3-Stadien-Einteilung bedienen, so sind 90% unseres Krankengutes dem Stadium II, der bleibenden partiellen Retention, zuzurechnen. Die Patienten, meist in einem Alter zwischen 60—75 Jahren, kommen meist erst wegen einer akuten kompletten Retention zu uns. Wo die Entlastung durch einen urethralen Katheter ohne

größere Manipulationen nicht möglich ist, wird sie durch Blasenpunktion herbeigeführt, wobei der Katheter sogleich als Verweilkatheter liegen bleibt. Es ist uns nichts unangenehmer, als wenn uns der Patient mit einer blutenden Harnröhre eingeliefert wird, ein Zeichen, daß gewaltsame Handhabungen erfolgt sind. Gerade der perineale Anteil der Harnröhre ist von einer solchen ungeschickten und gewalttätigen Handhabung besonders häufig betroffen. Die Folge sind traumatisch gesetzte Strikturen, die sich erst monatelang nach der Operation bemerkbar machen und den Wert der Prostatektomie in den Augen des Patienten herabsetzen. Ich habe daher meinen Mitarbeitern strengstens eingeschärft, daß, sollte sich ein mittelharter *Nélaton*katheter nicht auf den ersten Versuch hin mühelos einführen lassen, jede weiteren Versuche zu unterbleiben haben. Wenn es mir selbst auf den ersten Anhieb nicht gelingt, wird eine suprapubische Troikartpunktion ausgeführt und der Katheter bleibt, wie bereits erwähnt, liegen. Nach einigen Tagen hat sich der reflektorische Blasensphinkterkrampf gelöst, die entzündliche periurethrale Schwellung ist zurückgegangen und ein urethraler Katheter gleitet mühelos in die Blase.

Bei dieser Gelegenheit dürfen wir unsere grundsätzliche Einstellung zur **Katheterfrage** bei der Prostatahypertrophie vorwegnehmen: Er ist uns in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Beziehung unersetzbar.

Neben dem Zeigefinger ist der Katheter für uns das einzige Hilfsmittel, das wir zur Eruierung der vorliegenden Dysurie besitzen. Eine noch so genau erhobene Anamnese, die Beobachtung des Miktionsvorganges und die Harnuntersuchung lassen uns häufig im Stich, denn sie lassen anderweitige Ursachen, wie Urethrastrikturen und Blasensteine — besonders letztere sind das „tägliche Brot" des Tropenchirurgen —, nicht ausschließen. Ergibt der Tastbefund aber eine Vergrößerung der Vorsteherdrüse, schließt der Katheterismus eine Striktur oder einen Blasenstein aus, so haben wir es sicher mit einer prostatisch bedingten Entleerungsstörung zu tun. Sollte diese noch von einer Blasenhalssklerose oder einem Blasendivertikel begleitet sein, so sind das intra operationem zu erkennende und mitzubehebende Leiden. Wir sind uns klar, daß sich dieser Standpunkt streng ärztlich und chirurgisch nicht halten läßt. Wir selbst sind mit ihm unzufrieden. Wenn aber die Hilfsmittel moderner Diagnostik, wie Zystoskopie, Urographie, fehlen, gibt es keinen anderen.

Die uns in diagnostischer Hinsicht aufgezwungene Improvisation erstreckt sich auf die **Prognose.** Und hier ist uns wieder der Katheter zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel geworden. Durch die regelmäßige Ermittlung und Kontrolle der Restharnmenge können wir uns über die Intensität und Progredienz des Leidens ein ungefähres Bild machen. Wenn auch kein fester Parallelismus zwischen Niereninsuffizienz und Restharnmenge besteht, so ist die Schnelligkeit der Zunahme der letzteren doch ein gewisser — und für unsere Verhältnisse — entscheidender Ausdruck für die Prognose der Krankheit und die Dringlichkeit zur Operation.

Die **präoperative Katheterdrainage** ist uns eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen in der Operationsvorbereitung. Durch die langsame Dauerentlastung erhält der Organismus die Möglichkeit zur Entgiftung, eine günstige Wasser- und Mineralbalance wird hergestellt, die Nierenleistung bessert sich, die Infektion der Harnwege geht, unterstützt durch Antibiotika, zurück, und der Tonus der überdehnten Blase hebt sich.

Je nach dem Grade der bereits erfolgten Nierenschädigung und dem Allgemeinzustand ist das Intervall bis zum erreichbaren Optimum verschieden lang. Während dieser Bericht geschrieben wird, haben wir auf unserer chirurgischen Abteilung mit 120 Betten noch 11 Prostatiker liegen, die 3—6 Monate bereits vorbereitet werden. Bei fünf von ihnen ist vorerst noch kein Operationstermin abzusehen. Dieses Intervall ist also ungleich länger als in Europa. Dem bisherigen Verlauf und unseren Erfahrungen nach können wir jedoch erwarten, daß auch diese fünf Patienten bei genügender Geduld noch operationsreif werden.

Eine **paradoxe Wirkung der Entlastung,** d. h. daß manche Prostatiker sich unter ihrem Einfluß verschlechtern und zugrunde gehen, ein Phänomen, auf das *Prätorius* aufmerksam machte und das durch *Boeminghaus* (1) eine sinnvolle Erklärung erhielt, haben wir bei unseren insgesamt 207 behandelten Prostatikern noch nicht gesehen. Es liegt sicher daran, daß es bei keinem von ihnen bereits zu einer irreversiblen Nierenschädigung und damit zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit gekommen ist, was uns auch immer der Verdünnungs- und Konzentrationsversuch zeigt.

Hey hat 1945 und *Burnside* (2) erst kürzlich wieder bei akuter oder chronischer Retention die sofortige Operation ohne Kathetervorbehandlung empfohlen. Letzterer tat dies in einem Referat vor der *Alfred* Hospital Clinical Society in Melbourne mit folgenden Worten: „Ein Patient, der mit einer akuten Retention kommt, soll nur der Schmerzen wegen katheterisiert werden, während im Operationssaal bereits alles vorbereitet wird."

Uns scheint hier die „Kavallerie der Medizin", wie manche die Chirurgie bezeichnen, zu forsch und zu deckungslos vorangetrieben! Wir halten uns an die segensreiche Wirkung einer kontinuierlichen Entlastung und schätzen eine wiederaufflackernde Malaria oder interkurrente Dysenterie für den Organismus und den Allgemeinzustand des Kranken weit schwerwiegender ein als eine evtl. katheterbedingte Infektion, die mit den modernen Therapeutizis meistens glattweg zu beherrschen ist.

Hier dürfen wir kurz auf die allerorts geübte **präoperative Vasoresektion** eingehen. Ich habe in meinen Mitteilungen: „Geburtshilflich-gynäkologische Streiflichter aus Indonesien" (3) bereits erwähnt, daß der Kinderreichtum in der asiatischen Familie von größter Bedeutung ist. Eine der ersten Fragen, die einem Fremden gestellt werden, ist neben dem üblichen „Woher" und „Wohin", „Wieviel Kinder haben Sie?" Da wir es zu unserer ärztlichen Aufgabe gemacht haben, den Kranken und seine Familie über alle möglichen Folgen des Eingriffes aufmerksam zu machen (wir sind damit immer am besten und sichersten gefahren. Zudem betrachten wir dies als ethische Pflicht des Arztes, denn der Kranke hat das Recht zu wissen, warum und was an ihm vorgenommen wird), so stoßen wir bei Einholung des Einverständnisses zur Vasoresektion selbst bei Männern im höheren Alter meistens auf unüberwindlichen Widerstand. In der Tat ist es auch keine Seltenheit, daß uns Männer mit 65 und 70 Jahren mit einem 2jährigen Kind auf dem Arm aufsuchen und voll Stolz und Freude berichten, daß es ihr eigenes wäre, während wir zumindest die zweite Generation annahmen. Ehe wir uns aber aus Starrköpfigkeit die Chance zur Behandlung des Grundleidens entgehen lassen, gehen wir — wir taten es zuerst widerwillig — auf diesen Kompromiß ein. Heute, nachdem wir bei 78 ohne durch Vasoresektion vorbehandelten Prostatikern keine Epididymitis erlebt haben, stellt dies für uns keine postoperative Komplikationsfrage mehr dar. Der Patient steht prä- und postoperativ unter lege artis durchgeführtem Antibiotikaschutz.

Neben der Entlastung der Harnwege ist unsere wichtigste präoperative Maßnahme die **Stabilisierung des Kreislaufs.** Die an sich physiologisch vagotone Kreislaufeinstellung unserer indonesischen Patienten hat bei Einwirkung pathologischer Reize (toxisch oder mechanisch) eine äußerst labile Kreislauflage zur Folge. Im Verein mit den landläufigen Anämien ist dies für einen größeren operativen Eingriff ein nicht wichtig genug zu bewertender Minuspunkt unserer indonesischen Klientel. Zudem haben wir die Erfahrung gemacht, daß gerade Prostatektomien von Hypotonikern kreislaufmäßig schlechter vertragen werden als selbst eine größere Laparotomie mit ihrem peritonealen Schock. Die chinesischen Prostatiker mit ihrer den Europäern gleichenden Kreislauflage machen uns in dieser Richtung weniger Sorge. So kann die präoperative Kreislauffürsorge und -schulung nicht verantwortungsbewußt und liebevoll genug sein. Auf die daraus zu ziehenden Konsequenzen komme ich noch zu sprechen.

Wir bitten uns nicht der wissenschaftlichen Untreue oder einer Indikationsgewissenlosigkeit zu bezichtigen, wenn wir mitteilen, daß wir neben dem *Volhard*schen Wasser- und Konzentrationsversuch keine andere **Nierenfunktionsprüfung** sehr hoch anschlagen. Nicht, weil uns — gleich dem bekannten Fuchs aus der Fabel — die Trauben zu sauer sind, d. h. Blutuntersuchung auf Rest-N, Indikan, Harnstoff sowie die in Amerika geübte Phenolsulfonphthalein-Ausscheidung (4) in unseren Verhältnissen nicht ausführbar sind, sondern, weil wir glauben, daß gerade bei Prostatikern Zahlenwerte keine allgemeine Gültigkeit haben. Ganz gewiß sind unter unseren 98 überlebenden, operierten Prostatikern Fälle gewesen, die wir, hätten wir die klassischen Laboratoriumswerte gehabt, nicht oder noch nicht der Operation unterzogen hätten. Aber um auch hier alles mögliche getan zu haben, halten wir uns neben genauer Beobachtung der Flüssigkeitszufuhr im Verhältnis zur Ausscheidung im Groben an zwei Leitzahlen, die uns über das Konzentrationsvermögen der Niere Aufschluß geben. Es sind das: Die *Becher*sche Leistungszahl und der *Haeser-Trappe*sche Koeffizient, die sich aus dem *Volhard*schen Wasser- und Konzentrationsversuch, dem spezifischen Gewicht und der ausgeschiedenen Harnmenge bestimmen lassen.

Den letzten und entscheidenden Ausschlag gibt uns jedoch das Allgemeinbefinden des Kranken. Ist der Appetit gut, die Zunge feucht, der Stuhlgang normal, ist sein psychisches Verhalten ausgeglichen und drängt er voll körperlichen Wohlbefindens auf baldige Entlassung, so ist der Zeitpunkt der Operation gekommen.

Während der langen, sorgsamen Vorbereitungszeit hatten wir genügend Muße, uns über die individuell beste **Operationsmethode** Gedanken zu machen. Bekanntlich sind die Zugangsmöglichkeiten zur Prostata folgende: 1. transurethral; 2. ischiorektal *(Voelker)*; 3. perineal; 4. suprapubisch-transvesikal *(Freyer)*; 5. suprapubisch-extravesikal (retropubisch-*Millin*).

Aus Vorhergehendem ist ersichtlich, daß die transurethrale Resektion instrumentell von selbst ausscheidet.

Mit der *Voelker*schen ischiorektalen Methode haben wir keine Erfahrung. Sie käme auch wegen der Lagerung des Kranken und unserer eingeschränkten Anästhesiemöglichkeit nicht in Frage. Wir haben im Absatz der präoperativen Kreislaufbehandlung bereits die äußerst labile Blutdrucklage unseres indonesischen Krankengutes erwähnt. Nachdem wir einen Patienten nach Spinalanästhesie in tabula an einem nicht zu behebenden Kreislaufkollaps verloren haben, hüten wir uns vor ihrer weiteren Anwendung und gebrauchen sie höchstens nur mehr bei unseren chinesischen Prostatikern mit ihren generell stabileren Kreislaufverhältnissen. Die von uns unter diesen Umständen bevorzugte **Schmerzausschaltung** ist und bleibt die Chloräthyl-Äthernarkose mit der *Schimmelbusch*-maske. Sie macht zwar, besonders bei suprapubischem Zugang infolge schlechterer Entspannung den Eingriff technisch schwieriger. Wir nehmen dies aber gerne in Kauf, wenn wir damit auf das Konto „Sicher" gehen können. Wir haben mit ihr bei den tausenden Eingriffen der mittleren und großen Chirurgie, inklusive operative Gynäkologie und Geburtshilfe nur einen Todesfall zu verzeichnen.

So stellen sich für unser Krankengut von selbst nur drei **Zugangsmöglichkeiten** ein: perineal, suprapubisch-transvesikal, retropubisch.

Ich darf die fachtechnisch weniger interessierten Leser um Nachsicht bitten, wenn ich hier kurz auf die einzelnen Methoden eingehe. Da der Bericht jedoch neben allgemein-klinischen Gesichtspunkten ein operativ-chirurgisches Thema zur Grundlage hat, scheint mir seiner Abrundung und Vollständigkeit wegen dies nötig.

Wir würden gerade bei unseren a priori kreislaufgefährdeten und durch postoperativ aufflackernde interkurrente Krankheiten (Malaria!) belasteten Kranken, nichts lieber tun, als sie der am wenigsten belastenden perinealen Prostatektomie zu unterziehen. Ihr stehen aber zwei Hindernisse entgegen:

a) die engen Beckenverhältnisse,

b) die Unmöglichkeit vorheriger Eruierung vesikaler anatomischer Komplikationen (Blasenhalsskierose, Blasendivertikel, Blasentumor).

Wir haben uns erst nach der dritten perinealen Prostatektomie, nachdem wir trotz saubersten präparatorischen Vorgehens zum ersten Male den Mastdarm lädierten, der Mühe unterzogen, die Beckenverhältnisse unseres Krankengutes in Betracht zu ziehen. Ich ließ daraufhin bei 1000 indonesischen und 300 chinesischen erwachsenen Männern die Beckenausgangsmaße messen. Wir fanden dabei eine gemittelte Distanz der Tubera ossis ischii bei Indonesiern von 9,5 cm, bei Chinesen von 10 cm — und einen Flächeninhalt der Beckenausgangsebene bei Indonesiern von 63,5 ccm, bei Chinesen von 78 ccm. Sie liegen demnach z. T. beträchtlich unter deutschen Maßen. Ich verdanke diese Erkenntnis *Boeminghaus* (5), der — bei allem Lobenswerten — auf die geringe Übersichtlichkeit und die damit verbundenen Komplikationen der perinealen Prostatektomie hinwies.

So ist uns von da ab das perineale Verfahren für die Fälle die Methode der Wahl geworden, die durch eine Urethrastriktur im perinealen Abschnitt kompliziert sind. Dabei lassen wir uns aber auch nicht durch enge Beckenverhältnisse beeinflussen, denn sie bietet die Möglichkeit, unsere an sich reduzierten und operationsscheuen Kranken in einer Sitzung von beiden Leiden zu befreien.

Wir gehen dabei so vor, daß wir erst die Prostata bis zur Kapsel freilegen. Ist uns das ohne Mastdarmverletzung gelungen, so wird die perineale Harnröhre nach Resektion der Striktur entweder durch Direktnaht oder — bei zu großer Entfernung — durch freie Transplantation eines Venenstückes (6) vereinigt. Daraufhin erfolgt die intrakapsuläre Ausschälung des Adenoms in typischer Weise. Konnten wir trotz sorgsamsten Vorgehens eine Mastdarmläsion nicht verhindern, was uns bei den durch eine perineale Harnröhrenstriktur komplizierten perinealen Prostatektomien noch zweimal passierte, lassen wir die Prostata unangetastet, vernähen den Darm mehr-

schichtig einstülpend, sichern diese Naht mit einem gestielten Ischiokavernosus-Fettlappen und versorgen auf jeden Fall die strikturierte Urethra. Ist der Zustand des Kranken gut, gehen wir in der gleichen Sitzung die Prostata retropubisch an. Neben der üblichen Nachbehandlung erhält der Patient Taleudron, dessen Bestand ich mir nur für diese Fälle aufbewahrt habe. Wir haben auf diese Weise bei allen drei operativ gesetzten Mastdarmverletzungen anläßlich einer perinealen Prostatektomie keine Fistel erlebt. Trotzdem heben wir uns — wie bereits gesagt — den perinealen Zugang bei unseren Kranken nur für die mit Harnröhrenstriktur komplizierten Fälle auf.

In allen anderen Fällen ist der s u p r a p u b i s c h e Z u g a n g die Methode der Wahl. Und hier stehen wir nun vor der Frage *Freyer* oder *Millin*?

Trotz der einfachen Technik und der funktionellen Vorteile der transvesikalen Methode, fürchten wir bei ihr nichts mehr als die Blutung. Gerade bei unseren Patienten — man verzeihe mir, wenn ich das immer wieder herausstelle — wirkt sich selbst ein mittlerer Blutverlust bereits katastrophal aus. Wir haben auch nicht die Möglichkeit zur Bluttransfusion. Die von *Harris* (7) empfohlene Umstechung des Blasenhalses ist technisch mit unseren Mitteln nicht durchführbar. Mit einem einfachen *Hegar*-Nadelhalter läßt sich unmöglich eine sichere Umstechungsnaht ausführen; besonders nicht, wenn der Blasenausgang weit gegen die Symphyse reicht — wie dies häufig vorkommt.

So wäre für uns demnach die *Millin*sche Methode die beste und geeignetste. Und sie wäre es auch, wenn wir uns bereits präoperativ über die Blasenanatomie informieren könnten. Gewiß lassen sich auch mit *Millin* Blasensteine kleineren Ausmaßes und Blasendivertikel beseitigen (8). Wo es sich aber um größere Steinbildungen handelt oder sich nach digitaler Austastung ein Divertikel zeigt, verliert durch deren Beseitigung die *Millin*sche Methode ihren wesentlichen Vorzug der Nichteröffnung der Blase.

Wenn man sich aber schon dieses Vorzugs begeben muß, so haben wir uns für die meisten unserer Fälle entschlossen, den M i t t e l w e g n a c h *W a r d* zu gehen; das heißt, den Kapselschnitt längs anzulegen und die Inzision auf den unteren Blasenabschnitt auszudehnen. Ganz abgesehen davon, daß sich damit die Enukleation erleichtert, die Blutung geringer ist und die Blutstillung sich leichter gestaltet — alles Momente, die bei unserem Krankengut eine große Rolle spielen — lassen sich durch diesen Schnitt auch größere Blasensteine entfernen, blasenhalsnahe Divertikel abtragen und eine vorliegende Blasenhalssklerose beseitigen. Wir haben mit dieser sog. transvesiko-kapsulären retropubischen Technik 67 Prostatiker versorgt, ohne bisher eine einzige Komplikation gesehen zu haben, die speziell auf diese Methode Bezug hätte.

Die postoperative Versorgung des Kranken verläuft nach den Grundsätzen, wie sie für jede einzelne Zugangsart allgemein üblich sind.

Hier sollen nun in tabellarischer Übersicht die **Ergebnisse** unserer Überlegungen und unseres Handelns folgen. Sie sind der Ausdruck für die Richtigkeit oder Nichtrichtigkeit des ärztlichen Tuns. Gerade für den Tropenchirurgen mit seinen begrenzten wissenschaftlichen und arbeitstechnischen Möglichkeiten gilt das Wort *Lübbesmeyers* (9), daß „in Vorbehandlung, Operationstechnik und Nachbehandlung nur der Erfolg die Richtschnur unseres Handelns sein kann. Jede Operation, die einen Dauerschaden für den Kranken zur Folge hat, oder mit seinem Tode endet, ist ein sinnloses Werk gewesen. Auf keinem Gebiet der Medizin ist es so einfach, Erfolg und Mißerfolg zu bewerten und zu unterscheiden wie in der operativen Chirurgie".

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß wir bei allen Hemmnissen und Hindernissen wenigstens vor einem Übel verschont sind: d e r E m b o l i e. Dies gilt nicht nur für unsere Prostatektomien, sondern auch für die tausende anderen Eingriffe der mittleren und großen Chirurgie sowie für die nunmehr 3500 Geburten, die ich während meiner nahezu 6jährigen Tropentätigkeit erlebte. Diese Beobachtungen gehen mit den Mitteilungen *van Vugts* (10) und *Pietersen* (11) konform, die bei 23 484 Geburten, 1194 Operationen und 100 Kaiserschnitten in Djakarta keine einzige Embolie sahen, während der Prozentsatz in Utrecht und Amsterdam zwischen 0,02 und 0,77% schwankte. Gleiches teilten *Reddingius* (12) auf dem Sektor der Chirurgie und *Bonne* (13) der pathologischen Anatomie mit.

Tabelle 1

Methode	Indonesier	Chinesen	Summe
Ward	62	5	67
Millin	15	6	21
Freyer	2	3	5
perineal	6	3	9
	85	17	102

Tabelle 2

Narkose	Indonesier	Chinesen	Summe
Chloräthyl-Äther	81	9	90
Spinal	1 (!)	4	5
Intravenös-Äther	3	4	7

(!) Schwerer, nicht behebbarer Kollaps. Exitus in tabula.

M o r t a l i t ä t: 4 = 3,9%
Blutung: 2 (Methode *Freyer*); Malaria trop.: 1; Anästhesie: 1.

Tabelle 3

Komplikationen	*Ward*	*Freyer*	*Millin*	perineal	Su.
Blutung	1	3	1	—	5
temp. Fistel	3	2	2	—	7
temp. Inkontinenz	1	—	—	2	3
temp. Impotenz	1	—	—	2	3
Periostitis pubis	1	—	4	—	5
Mastdarmverletzung	—	—	—	3	3

Zum Schluß dürfen wir betonen, daß diese Arbeit im allgemeinen, wie die Komplikationstabelle im besonderen keinen Wertmaßstab an die einzelnen Operationsverfahren legt. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß jede Methode bei richtiger Auswahl der Fälle ihre unbestreitbaren Vorzüge hat. Der Zweck dieses Erfahrungsberichtes soll sein, den Kollegen in den gemäßigten Zonen — unter Herausnahme eines Teilgebietes — einen Einblick in tropenchirurgische Probleme zu geben.

S c h r i f t t u m : 1. Boeminghaus, H.: Chirurgie der Urogenitalorgane (1950), Bd. II, S. 138. Verlag: Dr. E. Banachewski, Bad Wörishofen. — 2. Burnside, K.: zit. in Spectrum international, 4, Nr. 2, S. 29: World news surgery. — 3. Beisser, O.: Münch. med. Wschr. (1959), 22, S. 981. — 4. Campbell Colston, J. A.: in Campbell Urology, 1954, Section XV, Capt. 9 Edit: W. B. Launders Company, Philadelphia and London. — 5. Boeminghaus, H.: wie oben. S. 141. — 6. Beisser, O.: Zbl. Chir. (1960), Nr. 10. — 7. Harris, S. H.: Brit. J. Urol., 1 (1929), S. 285. — 8. Millin, T.: in Campbell Urology. Section XV/Chapter 9. — 9. Lübbesmeyer, E.: Zbl. Chir., 79 (1954), S. 653. — 10. Van Vugt: Proefschrift Amsterdam (1929), zit. in Leerboek der tropische Geneeskunde (1956), S. 814. Verlg. Scheltema u. Holtema N. V. Amsterdam. — 11. Pietersen: Proefschrift Utrecht (1936), zit. wie oben. — 12. Reddingius: C. Chir. (Holland) (1931), S. 1953. — 13. Geneesk. T. Ned.-Ind. (1938), S. 795.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. O. B e i s s e r , Kudus/Mitteljava (Indonesia).

DK 616.65 - 089.87 (922.2)

KLEINE MITTEILUNGEN

„Alkoholwirkung und Blutalkohol-Konzentration"

In dem soeben erschienenen Heft 7 der Schriftenreihe zum Problem der Suchtgefahren „Alkoholwirkung und Blutalkohol-Konzentration" untersucht der bekannte Arbeitsphysiologe Prof. Dr. med. *Otto Graf* die Variationsbreite sowohl der physiologischen Vorgänge bei der Resorption, der Verteilung und dem Abbau als auch der psychischen Wirkungen auf verschiedene, für das menschliche Verhalten wichtige Funktionsgebiete und ihre Ursachen, ebenso den Zusammenhang zwischen physiologischen Befunden und psychomotorischer Leistungsfähigkeit. Er kommt u. a. für die Aufklärung und Erziehung in der Öffentlichkeit zu dem Schluß: „Gerade weil die Alkoholwirkung sowohl von Person zu Person als auch bei der gleichen Person zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Situationen so großen und unberechenbaren Schwankungen unterworfen ist, gibt es im Interesse des eigenen Wohles und der eigenen Sicherheit nur einen Weg: Nicht mit der durchschnittlichen, sondern mit der möglichen Wirkung zu rechnen. Die mögliche Wirkung des Alkoholgenusses verlangt erheblich größere Beschränkung und Vorsicht in der Alkoholaufnahme als das gemeinhin angenommen wird. Noch immer aber bietet die größte Sicherheit ein Verhalten, das sich mehr und mehr gewissenhafte und verantwortungsbewußte Kraftfahrer zur Regel machen und das bei den öffentlichen Verkehrsbetrieben Vorschrift ist: Kein Alkoholgenuß vor einer Fahrt, sondern, wenn schon der Genuß erstrebt wird, nach der Fahrt mit anschließender Ausruhe- und Erholungsmöglichkeit."

Direktor *Arthur Uhlemann*,
Dtsch. Hauptstelle gegen die Suchtgefahren

Tagesgeschichtliche Notizen

— Im Jahre 1959 betrug die Zahl der Selbstmorde in der Bundesrepublik 10 371 (1958 10 470), davon waren 6666 (6775) Männer und 3705 (3695) Frauen. Außerdem wurden 12 172 (11 674) Selbstmordversuche registriert, hiervon 5907 (5676) Männer und 6265 (5988) Frauen. Auf die Gesamtbevölkerung umgerechnet kommen 1958 und 1959 auf je 100 000 Einwohner 19 Selbstmorde und Selbstmordversuche.

— Die Vierteljahresschrift „Zentralblatt für Verkehrs-Medizin, Verkehrs-Psychologie und angrenzende Gebiete" erscheint seit kurzem im J. F. Lehmann Verlag zu München. Die Schriftleitung der aktuellen Zeitschrift liegt in Händen von Dr. med. F. v. Halle-Tischendorf und seiner Mitarbeiter Drs. H. Ganter und H. Lewrenz in Bad Godesberg, die von einem Stab prominenter Herausgeber und Beiräte unterstützt werden.

— Beim diesjährigen Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München wurde der Berufsverband der Deutschen Chirurgen gegründet. Der Verband stellt eine Parallelorganisation der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie dar und hat u. a. die Vertretung aller fachchirurgischen Belange innerhalb der Ärzteschaft gegenüber dem Staat und seinen Behörden zum Ziel, auch im Zusammenhang mit der Neuregelung der gesetzlichen Krankenversicherung. Anfang Juli 1960 trat der Gesamtvorstand in Köln zu einer konstituierenden Arbeitstagung zusammen. Präsident ist Prof. Dr. Hans Killian, Freiburg, Vizepräsident Dr. W. Flimm, Köln.

— Prof. Dr. med. Julius Berendes, o. Prof. für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Marburg, wurde zum neuen Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft der Hals-, Nasen-, Ohrenärzte gewählt.

— Prof. Dr. med. Heinrich Bürkle de la Camp, Chefarzt der chirurgischen Klinik und Poliklinik der berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten in Bochum, ist zu seinem 65. Geburtstag mit dem Großen Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik ausgezeichnet worden.

Hochschulnachrichten: Bonn: Die venia legendi für Experimentelle Neurologie und Neuropathologie unter gleichzeitiger Ernennung zum Priv.-Doz. erhielt Dr. med. Günter Kersting.

Gießen: Der vor kurzem auf den Lehrstuhl für Anatomie berufene Extraordinarius, Prof. Dr. med. Heinz Rollhäuser, wurde zum o. Prof. und zum Direktor des Anatomischen Instituts ernannt. — Prof. Dr. med. Wolfgang Rotter, Direktor des Pathologischen Instituts, hat den von der Univ. Frankfurt/M. ergangenen Ruf auf den Lehrstuhl für Pathologie und Pathologische Anatomie angenommen. — Dr. phil., Dr. med. Uwe Jens Wassner, wiss. Assistent an der Chirurgischen Klinik, erhielt die venia legendi für Chirurgie.

Hamburg: Der apl. Prof. Dr. med. Klaus Thomsen hat einen Ruf auf den o. Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz erhalten.

Münster: Dem em. o. Prof. für Experimental-Physik, Prof. Dr. rer. nat. Walter Gerlach aus München wurde Grad und Würde eines Doctor medicinae honoris causa verliehen. — Auf das neuerrichtete planm. Extraordinariat „Geschichte der Medizin" wurde Prof. Dr. med. habil. Karl Rothschuh, bisher Physiologisches Institut der Universität Münster, berufen. Die Vorschlagliste lautete: a) Prof. Dr. Karl Rothschuh, Münster; b) Prof. Dr. Robert Herrlinger, Würzburg; c) Prof. Dr. Gernot Rath, Bonn, z. Z. Staatsuniversität Wisconsin in Madison/USA. — Der Wissenschaftliche Assistent des Physiologisch-Chemischen Institutes, Prof. Dr. med. Fritz Menne, wurde zum Kustos ernannt. — Prof. Dr. med. Eberhard Lerche, Physiologisches Institut und Hals-Nasen-Ohrenklinik, wurde zum Wissenschaftlichen Rat ernannt.

Todesfall: Am 7. Juli 1960 erlag Prof. Dr. med. Fritz Lickint in der Chirurg. Univ.-Klinik zu Heidelberg der seltenen Kombination zweier voneinander unabhängiger primärer Hirntumoren, eines Hypophysenadenoms und eines malignen Glioms der Brücke. Prof. Lickint, der zuletzt als Chefarzt der 1. Med. Klinik des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt wirkte, hat sich insbesondere durch seinen Kampf gegen das Zigarettenrauchen als eine Hauptursache des Bronchialkarzinoms einen Namen gemacht. Unsere Leser schätzen ihn als Verfasser der vorzüglichen kritischen Sammelreferate aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher: Prof. Lorenz Böhler, Wien, zu seinem 75. Geburtstag. Vgl. das Lebensbild von *H. Pecinka* (Nr. 21, S. 1087—1089).

Bildtafeln für Praxis und Fortbildung: Dr. K. Müller-Wieland, Berlin: Akromegalie.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.